

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 12 March 2001 (12.03.01)	
<b>International application No.</b> PCT/DE00/02390	<b>Applicant's or agent's file reference</b> 51710AWOM1XX
<b>International filing date (day/month/year)</b> 17 July 2000 (17.07.00)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 15 July 1999 (15.07.99)
<b>Applicant</b> NEEF, Günter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 16 January 2001 (16.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Antonia Muller Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 21 DEC 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51710AWOM1XXOO-P	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02390	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 15/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J1/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 15 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  16/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  18.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Watchorn, P  Tel. Nr. +31 70 340 2207 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-19                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-24                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
  - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
  - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:  
**siehe Beiblatt**
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☒ alle Teile.
  - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-24

Nein: Ansprüche

# **INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE00/02390**

---

Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	11-14
	Nein: Ansprüche	1-10,15-24
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13,15-20,22-24
	Nein: Ansprüche	14,21

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

## **VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
**siehe Beiblatt**

#### **IV- Einheitlichkeit der beanspruchten Erfindung**

Es wird festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-10,22,23 (insgesamt) 24 (teilweise)

19-Halogenierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Zwischenprodukten zu ihrer Herstellung (Verbindungen der Formel (I)(a) ), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Diagnostika des Androgenrezeptors und pharmazeutische Präparate davon.

2. Ansprüche: 11-14 (insgesamt) 24 (teilweise)

5-Substituierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (II), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Antiandrogen und pharmazeutische Präparate davon.

3. Ansprüche: 15-21 (insgesamt) 24 (teilweise)

6,10-Carbozyklisch-kondensierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (III), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Hemmer der 5.-alpha-Reduktase und pharmazeutische Präparate davon.

Der nächstliegende Stand der Technik zur Beurteilung der Einheitlichkeit des beanspruchten Gegenstandes der vorliegenden Anmeldung besteht aus den folgenden Dokumenten:

D1 = Steroids, Band 11(6) S. 935-943 (Juni 1968)

D2 = J. Steroid Biochem. Band 13(12) S. 1387-1394 (1980)

D3 = J. STeroid Biochem. Band 10(5) S. 487- 498 (1979)

Das vom beanspruchten Gegenstand der vorliegenden Anmeldung zur lösenden Problem besteht darin, Verbindungen bereitzustellen, die zur Kontrolle des Androgenmetabolismus verwendbar sind - entweder direkt zur hormonal Kontrolle von

Androgene durch:

(1) die antagonistische Aktivität der Verbindungen der Formel (II) - siehe insbesondere Seite 8, letzte Absatz der Beschreibung sowie Anspruch 14

oder

(2) die Hemmung von 5.alpha.-Reduktase der Verbindungen der Formel (III) - siehe Seite 9, Absatz 3 der Beschreibung sowie Anspruch 21

oder indirekt durch die diagnostische Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Bestimmung der Androgenrezeptor in verschiedenen Geweben (insbesondere zur Bestimmung der Prostata).

In diesem Zusammenhang wird festgestellt, dass die drei obengenannten Gruppen Verbindungen der Formel (I) (Anspruch 1), (II) (Anspruch 12) und (III) (Anspruch 16) als verschiedene beanspruchte Erfindungen zu sehen sind. Es wird weiter festgestellt, dass alle Verbindungen der Formeln (I)-(III) eine Androstan-3-on-17-beta-ol Struktur aufweisen, die weiter eine 9(11)-Doppelbindung aufweisen. Dieses gleiche technische Merkmal aller beanspruchten Verbindungen (auch die Zwischenprodukten der Ansprüchen 22-23 der Formel (I)(a) ) könnte die a priori Einheitlichkeit der drei obengenannten Erfindungen feststellen.

Es wird aber weiter festgestellt, dass das obengenannte dem ganzen beanspruchten Gegenstand gleiche Merkmal schon zur Lösung des selben Problems im Stand der Technik verwendet worden ist - siehe

- (1) D1 - Seite 938, Tabelle I - worin die Androgenische Aktivität der Verbindung Androst-4,9(11)-dien-3-on-17.beta-ol (delta-9(11)-testosteron) festgestellt wird.
- (2) D2 - Seite 1338, Spalte 2, Absatz 2 und Tabelle 1, worin die starke Affinität von Androst-4,9(11)-dien-3-on-17.beta-ol zum Androgen Rezeptor festgestellt wird.

- (3) D3 - Seite 491, Spalte 1, Absatz 2 und Seite 493, Tabelle 1, Verbindung 1.5, worin die starke Affinität von Androst-4,9(11)-dien-3-on-17 $\beta$ -ol zum Androgen Rezeptor und die gegenüber Testosteron verbesserte Affinität zum ABP rezeptor festgestellt wird

Da Dieses technische Merkmal schon im Stand der Technik zur Lösung des selben Problems verwendet worden ist, stellt es kein besonderes gleiches oder entsprechendes technischen Merkmal im Sinne der Regel 13.2 PCT dar, die einen Beitrag jeder beanspruchten Erfindung als Ganzes zum Stand der Technik bestimmt. Gemäss Regel 13.2 PCT ist ein solches gleiches oder entsprechendes technisches Merkmal zur Feststellung der Einheitlichkeit gemäss Regel 13.1 PCT der beanspruchten Gegenstand unbedingt erforderlich. Es fehlt also dem beanspruchten Gegenstand an Einheitlichkeit a posteriori gemäss Regel 13.1 PCT.

Der Gegenstand der Anmeldung ist also in Gruppen von Verbindungen geteilt worden, die ein weiteres technisches Merkmal aufweisen, das die Rolle des besonderen, gleichen oder entsprechenden technisches Merkmals gemäss Regel 13.2 PCT spielen könnte. Diese technische Merkmalen wurden in den ursprünglich eingereichten Ansprüchen als alternative Merkmale (d.h. als alternative allgemeine Formel (I) - (III) ) vorgestellt.

Gemäß der Entscheidung T110/82 ist es für einen rationellen Ablauf des Erteilungsverfahrens notwendig, daß Zusammengehöriges nicht unnötig zerstückelt und Verschiedenartiges nicht zum Zweck der Gebührenersparnis zusammengefaßt werden soll. Gemäß T110/82 wäre es normalerweise ungerechtfertigt, Anmeldungen, die gerade wegen ihres heterogenen Inhalts zu einem weit überdurchschnittlichen Aufwand im Erteilungsverfahren, insbesondere im Bereich der Recherche, führen, als einheitlich anzusehen, da dieser Aufwand von den Gebühren aus anderen Anmeldungen mitgetragen werden müßte. Deswegen ist der Gegenstand der Anmeldung in den obengenannten Erfindungen geteilt worden.

In Zusammenhang mit der späten Bereitstellung des Internationalen vorläufigen Prüfungsberichtes, werden aber gemäß Regel 68.2 PCT keine weitere Prüfungsgebühren aufgefördert (Regel 68.1 PCT).



### **Erfindung 1**

Der nächstliegende Stand der Technik gegenüber Erfindung 1 besteht aus den folgenden Dokumenten:-

D1 = US-A-3,101,356

Die folgenden Dokumenten sind auch wichtig zur Beurteilung der eventuellen erfinderischen Tätigkeit der ersten beanspruchten Erfindung.

D2 = Steroids Band 6(11) S. 935-943 (1968)

D3 = J. Steroid Biochem. Band 13(12) S. 1387-1394 (1980)

D4 = J. Steroid Biochem. Band 10(5) S. 487-498 (1979)

D5 = Tetrahedron Band 49(4) S. 833-840 (1993)

### **1.N - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die 19-halogenierten Androstan-Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3 weisen eine 9(11)-Doppelbindung auf. Die Verbindungen des nächstliegenden Standes der Technik (siehe D1, Beispiel II, Verbindungen 3 und 4) unterschieden sich von jener der Formel (I) des Anspruchs 1 lediglich dadurch, daß sie keine 9(11)-Doppelbindung aufweisen. Die Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3 sind also neu gemäß Artikel 33(2) PCT. Da der Anspruch 4 und die davon abhängigen Ansprüche 5-8 sich auf ein Verfahren beziehen, das zu den neuen Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3 führt, ist der Gegenstand dieser Ansprüche gemäß Artikel 33(2) PCT auch neu. Die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeigneten 17 $\beta$ -O-geschützten Zwischenprodukten der Formel (Ia) der Ansprüche 22 und 23 unterscheiden sich von den zur Herstellung der Verbindungen 3 und 4 des Beispiels II des Dokuments D1 geeigneten 17 $\beta$ -O-geschützten Zwischenprodukten auch dadurch, daß die Zwischenprodukten der Ansprüche 22 und 23 eine 9(11)-Doppelbindung aufweisen. Der Gegenstand der Ansprüche 22 und 23 ist also auch neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

Da die Ansprüche 9 und 10 sich auf eine diagnostische Methode beziehen, das die

neuen Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3 verwendet, ist der Gegenstand dieser Ansprüche gemäß Artikel 33(2) PCT auch neu.

Da Anspruch 23 sich auf Pharmazeutische Mittel bezieht, die die neuen Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3 enthalten, ist der Gegenstand dieses Anspruchs gemäß Artikel 33(2) PCT neu.

### **1.ET - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

Das vom Gegenstand der Erfindung 1 zu lösenden Problem besteht darin, weitere Androgen Diagnostika Bereitzustellen (siehe Seite 1, Zeilen 4-5 der Beschreibung). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß D1 in Beispiel II Verbindungen 3 und 4 beschreibt, die sich von den Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3 lediglich dadurch unterscheiden, daß sie keine 9(11)-Doppelbindung aufweisen. Diese Verbindungen haben Affinität zum Androgenrezeptor, weil sie androgenische / anabolische Aktivität aufweisen (siehe D1, Spalte 1, Zeilen 51-52). In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, daß 9(11)-ungesättigte Androstan-Verbindungen, die sich von jener der Formel (I) der Ansprüche 1-3 lediglich dadurch unterscheiden, daß sie keine 19-Halogenatom aufweisen, auch Affinität zum Androgen Rezeptor aufweisen (siehe D2, Seite 938, Tabelle I; D3, S. 1338, Spalte 2, Absatz 2, Tabelle 1; D4, Seite 491, Spalte 1, Absatz 2 und Seite 493, Tabelle 1, Verbindungen 1 und 5). Es ist für den Fachmann, der das obengenannte Problem lösen will, offensichtlich die Lehre von D2-D4 (daß 9(11)-ungesättigte Androstan-Verbindungen Affinität zum Androgenrezeptor aufweisen) auf jener des Dokuments D1 (daß 19-Haloandrostan-Verbindungen Affinität zum Androgenrezeptor aufweisen) zu übertragen. Diese Übertragung führt zu den Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3, die als Androgendiagnostika eine von D1-D4 offensichtliche Affinität zum Androgenrezeptor und eine pharmazeutische Annehmbarkeit aufweisen müssen. Die Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 1-3, ihre Verwendung als Diagnostika gemäß Ansprüche 9 und 10 und die pharmazeutische Mittel davon gemäß Anspruch 24 stellen also eine offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar und sind also nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) der Ansprüche 4-8 besteht aus fünf bestimmten Schritten (a)-(e).

- (a) 3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol wird durch 17 $\beta$ -Silylierung geschützt.
- (b) Die 10 $\beta$ -CHO Gruppe wird zur 10 $\beta$ -CH<sub>2</sub>OH reduziert.
- (c) Das so entstandene 17 $\beta$ -silylierte 3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol mit elementarem Halogen oder Radiohalogen zum 17 $\beta$ -silylierte 3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-19-halogen-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol umsetzt.
- (d) Wasser wird abgespalten (die 5 $\alpha$ -OH Gruppe wird zur entsprechenden 4-ene und 5-ene umgesetzt).
- (e) Behandlung mit einer starken Protonensäure (Entschützung).

In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß Dokument D5 auf Seite 834 ein Verfahren beschreibt, die Schritte (a)-(c) beschreibt. Dieses Verfahren unterscheidet sich von den Schritten (a)-(c) des Verfahrens des Anspruchs 4 lediglich dadurch, daß die 17 $\beta$ -OH Schutzgruppe eine AcO Gruppe ist. Da es für den Fachmann offensichtlich ist, die Verbindungen der Formel (I) bereitzustellen, ist es für ihn auch offensichtlich das Zwischenprodukt (Verbindung 6 von D5) weiter auf eine an sich bekannte Weise Wasser abzuspalten und zu entschützen (diese Schritten führen zur Verbindungen der Formel (I) ). Die obengenannten Schutzgruppen (AcO- oder Silyl-) sind auf dem betreffenden Gebiet gut bekannten Alternativen. Das Verfahren des Ansprüches 4-8 stellt also eine offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar und ist also nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

## **2 - Erfindung 2**

Der nächstliegenden Stand der Technik gegenüber beanspruchte Erfindung 2, besteht aus dem folgenden Dokument:

D6 = J. Endocrinology Band 69, Seite 11-21 (1976)

### **2.GA - Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände des vorliegenden Anspruchs 14 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

### **2.N - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die Verbindungen der Formel (II) des Anspruchs 12 unterscheiden sich von der Verbindung des nächstliegenden Standes der Technik (siehe D6, Seite 12, Absatz 3, Verbindung III) dadurch, daß sie eine 9(11)-Doppelbindung und mindestens eine Methylenegruppe zwischen der 5 $\alpha$ -Stelle und der Cyanogruppe aufweisen. Die Verbindungen der Formel (II) der Anspruch 12, sowie das Verfahren zu ihrer Herstellung der Ansprüche 11 und 13 und die Verwendung davon als Medikamenten gemäß Anspruch 14 sind also neu gemäß Artikel 33(2) PCT. Die pharmazeutische Mittel der Verbindungen der Formel (II) des Anspruchs 24 sind also auch neu Gemäß Artikel 33(2) PCT.

### **2.ET - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

Das vom Gegenstand der Erfindung 2 zu lösenden Problem besteht darin, weitere Antiandrogene bereitzustellen (siehe die Beschreibung Seite 8, letzter Absatz). In

diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß die aktive Verbindung von D6 die *in vitro* Biosynthese von Androgenen hemmt. Diese Verbindung von D6 ist also nicht unbedingt durch Affinität zum Androgenrezeptor als antiandrogen aktiv. Da die 9(11)-ungesättigten Verbindungen von D2-D4 (siehe Teil **1.ET** oben) nicht zur Hemmung der Androgen Biosynthese getestet worden sind, weißt der Fachmann nicht wie diese Strukturelle Änderung der von D6 bekannten Verbindung auf ihre biologische Aktivität wirken würde. Die Verbindungen der Formel (II) weisen eine weitere strukturelle Änderung auf, die nicht im betreffenden technischen Gebiet vorkommt (die 5 $\alpha$ -(**CH**)<sub>2</sub>-CN Linker-Methylengruppe). Der Fachmann weißt also nicht wie diese Strukturelle Änderungen der von D6 bekannten Verbindung auf ihre biologische Aktivität wirken würde. Die Verbindungen der Formel (II) des Anspruchs 12 stellen also eine nicht offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar. Die Verbindungen der Formel (II) der Anspruch 12, sowie das Verfahren zu ihrer Herstellung der Ansprüchen 11 und 13 und die Verwendung davon als Medikamenten gemäß Anspruch 14 sind also erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

Die pharmazeutische Mitteln des Anspruchs 24 sind auch erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT, insofern dieses Anspruch sich auf Mitteln bezieht, die Verbindungen der Formel (II) enthalten.

### **3 - Erfindung 2**

Der nächstliegenden Stand der Technik gegenüber beanspruchte Erfindung 2, besteht aus dem folgenden Dokument:

D7 = CN-A-1174843 (EPODOC Zusammenfassung davon , und  
Chem. Abs. Zusammenfassung davon - Chem. Abs.  
132:194,549 und der dazugehörige  
Verbindungsindex)

Das folgende Dokumenten ist auch wichtig zur Beurteilung der eventuellen erfinderischen Tätigkeit der dritten beanspruchten Erfindung.

D8 = J. Med. Chem. Band 39(3) S. 757-772 (1996)

### **3.GA - Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände des vorliegenden Anspruchs 21 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

### **3.N - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die 5,19-kondensierten Androstan-Verbindungen der Formel (III) des Anspruchs 16 weisen eine 9(11)-Doppelbindung auf. Die Verbindungen des nächstliegenden Standes der Technik (siehe D7, insbesondere den dazugehörige Verbindungsindex) unterschieden sich von jener der Formel (III) des Anspruchs 16 lediglich dadurch, daß sie keine 9(11)-Doppelbindung aufweisen. Die Verbindungen der Formel (III) des Anspruchs 16 sind also neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

Da der Anspruch 17 und die davon abhängigen Ansprüchen 18-20 sowie Anspruch 15 sich auf ein Verfahren beziehen, das zu den neuen Verbindungen der Formel (III) des Anspruchs 16 führt, ist der Gegenstand dieser Ansprüche gemäß Artikel 33(2) PCT auch neu.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (III) (Anspruch 21) ist auch neu gemäß Artikel 33(2) PCT, weil es durch die Verwendung der neuen Verbindungen der Formel (III) gekennzeichnet ist.

### **3.ET - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

Das vom Gegenstand der Erfindung 3 zu lösenden Problem besteht darin, Inhibitoren der Enzymen Aromatase und Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase (TFAR) bereitzustellen (siehe die Seite 9, Absatz 3 der Beschreibung). In diesem Zusammenhang wird festgestellt,

daß die aktive Verbindungen von D7 sich von jener der Formel (III) des Anspruchs 16 lediglich dadurch unterscheiden, daß sie keine 9(11)-Doppelbindung aufweisen. Diese Verbindungen von D7 sind auch aktiv gegen Aromatase und TFAR.

Es wird weiter festgestellt, daß es vom Stand der Technik bekannt ist, daß Androstan-Verbindungen mit einer 9(11)-Doppelbindung Aromatase und TFAR hemmen (siehe D8, Seite 760, Spalte 2, Tabelle 2, Verbindung 7). Es wird weiter festgestellt, daß die 9(11)-ene Verbindung 7 von D8 verbesserte Aktivität gegen Aromatase gegenüber der entsprechenden 9(11)-gesättigte Verbindung aufweist (Verbindung 34).

Es ist für den Fachmann, der das obengenannte Problem lösen will, offensichtlich die Lehre von D8 (daß 9(11)-ungesättigte Androstan-Verbindungen Aromatase und TFAR hemmen) auf jener des Dokuments D7 (daß 5,19-kondensierten Androstan-Verbindungen Aromatase und TFAR hemmen) zu übertragen. Diese Übertragung führt zu den Verbindungen der Formel (III) des Anspruchs 16. Die Verbindungen der Formel (III) des Anspruchs 16, ihre Verwendung als Aromatase und TFAR Hemmer gemäß Anspruch 21 und die pharmazeutische Mitteln davon gemäß Anspruch 24 stellen also eine offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar und sind also nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

Da das Verfahren des Anspruchs 15, worin Verbindungen der Formel (I) in Verbindungen der Formel (III) umgesetzt werden, kein technisches Merkmal des Verfahrens erwähnt (z.B. Reagenzien, Temperatur, Lösungsmittel usw), muß der Fachmann dieses Verfahren gemäß sein allgemeines Fachwissen ausführen. Da die Verbindungen der Formel (I) (siehe 1.ET oben) und (III) (siehe vorausgehenden Absatz) nicht erfinderisch sind und der Fachmann die Verbindungen (I) zur Verbindungen (III) gemäß sein allgemeines Fachwissen umsetzen muß, stellt der Gegenstand des Anspruchs 15 eine offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar. Das Verfahren des Anspruchs 15 ist also nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

Das Verfahren des Anspruchs 17 wird analog dem Verfahren des Dokuments D7 durchgeführt (in D7 werden 19-Sulfonyloxy - d.h. 19-pseudohalogen - Verbindungen in den 5,19-kondensierten Verbindungen umgesetzt). Dieses Verfahren weist also kein weiteres technisches Merkmal auf, daß es sich selbst erfinderisch machen könnte. Das

Verfahren der Ansprüche 17-20 ist also nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

**Stellungnahme gemäß Regel 70.12(ii) PCT (Alle Erfindungen)**

- 1) Die Ansprüche 11 und 15 erwähnen keine technische Merkmale der darin beanspruchten Verfahren, die nötig sind zur Durchführung der beanspruchten Verfahren. Diese Ansprüche sind also unklar gemäß Artikel 6 PCT (Richtlinien III 4.4).
  
- 2) Anspruch 13 stützt sich im Hinblick auf die technischen Merkmalen des darin beanspruchten Verfahrens auf Schema 2 (Seite 8 der Beschreibung). Die Ansprüche dürfen sich im Hinblick auf die technischen Merkmale der Erfindung nicht auf Bezugnahmen auf die Beschreibung stützen (Regel 6.2a PCT). Anspruch 13 erklärt, daß das Verfahren von Schema 2 auch analog ausgeführt werden kann, um weitere Verbindungen der Formel (II) bereitzustellen aber erklärt nicht wie das in Schema 2 beschriebene Verfahren angepaßt werden muß, dieses Ziel zu erreichen. Anspruch 13 ist also unklar gemäß Artikel 6 PCT.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT 10/031,198

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51710AWOM1XXOO-P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/02390	International filing date (day/month/year) 17 July 2000 (17.07.00)	Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07J 1/00		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>15</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>																									
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <table><tr><td>I</td><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>II</td><td><input type="checkbox"/></td><td>Priority</td></tr><tr><td>III</td><td><input type="checkbox"/></td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>IV</td><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>V</td><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>VI</td><td><input type="checkbox"/></td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>VII</td><td><input type="checkbox"/></td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>VIII</td><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>		I	<input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report	II	<input type="checkbox"/>	Priority	III	<input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	IV	<input checked="" type="checkbox"/>	Lack of unity of invention	V	<input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	VI	<input type="checkbox"/>	Certain documents cited	VII	<input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application	VIII	<input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application
I	<input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report																							
II	<input type="checkbox"/>	Priority																							
III	<input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																							
IV	<input checked="" type="checkbox"/>	Lack of unity of invention																							
V	<input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																							
VI	<input type="checkbox"/>	Certain documents cited																							
VII	<input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application																							
VIII	<input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application																							

Date of submission of the demand 16 January 2001 (16.01.01)	Date of completion of this report 18 December 2001 (18.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02390

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-19, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-24, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19.  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand.  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims. Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02390

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

SEE SEPARATE SHEET

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/DE 00/02390

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 24	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	11 - 14	YES
	Claims	1 - 10, 15 - 24	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13, 15-20, 22-24	YES
	Claims	14, 21	NO

### 2. Citations and explanations

**See supplemental box.**

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

**Unity of the claimed invention**

It is noted that this international application contains a number of (groups of) inventions:

1. Claims: 1-10, 22, 23 (in full), 24 (in part)

19-halogenated androstan compounds of general formula (I), intermediate products for their production (compounds of formula (I)(a)), a method of producing them, the use thereof as androgen receptor diagnostic agents and pharmaceutical preparations thereof;

2. Claims: 11-14 (in full), 24 (in part)

5-substituted androstan compounds of general formula (II), a method of producing them, the use thereof as antiandrogens and pharmaceutical preparations thereof;

3. Claims: 15-21 (in full), 24 (in part)

6,10-carbocyclically condensed androstan compounds of general formula (III), a method of producing them, the use thereof as 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and pharmaceutical preparations thereof.

The closest prior art for the assessment of the unity of invention of the claimed subject matter of the present application comprises the following documents:

D1: Steroids, Vol. 11(6), pp. 935-943 (June 1968)

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

D2 J. Steroid Biochem. Vol. 13(12), pp. 1387-1394  
(1980)

D3: J. Steroid Biochem. Vol. 10(5), pp. 487-498  
(1979)

The problem to be solved by the claimed subject matter of the present application is that of preparing compounds which can be used to control the androgen metabolism, either directly for controlling androgens using hormones by:

(1) the antagonistic activity of the compounds of formula (II) - see in particular page 8, final paragraph, of the description and Claim 14;

or

(2) the 5 $\alpha$ -reductase inhibiting activity of the compounds of formula (III) - see page 9, paragraph 3, of the description and Claim 21;

or

indirectly by using the compounds of formula (I) diagnostically to determine the androgen receptor in various tissues (in particular for analysing the prostate).

It is noted in this respect that the three above-mentioned groups of compounds of formulae (I) (Claim 1), (II) (Claim 12) and (III) (Claim 16) are to be considered

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

different claimed inventions. It is further noted that all the compounds of formulae (I)-(III) have an androstan-3-on-17- $\beta$ -ol structure which further has a 9(11) double bond. This identical technical feature in all the compounds claimed (including the intermediate products of formula (Ia) in Claims 22-23) could in principle establish the unity of the three above-mentioned inventions.

However, it is further noted that the above-mentioned feature which is the same for the entire subject matter claimed has already been used in the prior art to solve the same problem; see:

- (1) D1 - page 938, Table I - in which the androgenic activity of the compound androst-4,9(11)-dien-3-on-17 $\beta$ -ol ( $\delta$ -9(11)-testosterone) is established;
- (2) D2 - page 1338, column 2, paragraph 2, and Table 1, in which the high affinity of androst-4,9(11)-dien-3-on-17 $\beta$ -ol for the androgen receptor is established;
- (3) D3 - page 491, column 1, paragraph 2, and page 493, Table 1, compound 1.5 - in which the high affinity of androst-4,9(11)-dien-3-on-17 $\beta$ -ol for the androgen receptor and the improved affinity for the ABP receptor with respect to testosterone are established.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

applications which precisely because of their heterogenic content lead to a considerably greater than average amount of work in the grant procedure, in particular in the search area, as having unity of invention since this work would have to be supported financially by the fees from other applications. Consequently the subject matter of the application has been divided into the above inventions.

However, following the late establishment of the international preliminary examination report and pursuant to PCT Rule 68.2, no further examination fees are requested (PCT Rule 68.1).

**Invention 1**

The prior art closest to invention 1 is represented by the following document:

D1: US-A-3 101 356.

The following documents are also important for the assessment of any possible inventive step in claimed invention 1:

D2: Steroids Vol. 6(11), pp. 935-943 (1968)

D3: J. Steroid Biochem. Vol. 13(12),  
pp. 1387-1394 (1980)

D4: J. Steroid Biochem. Vol. 10(5)  
pp. 487-498 (1979)



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

D5: Tetrahedron Vol. 49(4), pp. 833-840 (1993)

**1. Novelty (PCT Article 33(2))**

The 19-halogenated androstan compounds of formula (I) in Claims 1-3 have a 9(11) double bond. The closest prior art compounds (see D1, Example II, compounds 3 and 4) differ from those of formula (I) in Claim 1 only in that they have no 9(11) double bond. The compounds of formula (I) of Claims 1-3 are thus novel pursuant to PCT Article 33(2). Since Claim 4 and its dependent Claims 5-8 relate to a method which leads to the novel compounds of formula (I) of Claims 1-3, the subject matter of these claims is also novel pursuant to PCT Article 33(2). The 17 $\beta$ -O-protected intermediate products of formula (Ia) of Claims 22 and 23, suitable for producing the compounds of formula (I), also differ from the 17 $\beta$ -O-protected intermediate products suitable for producing compounds 3 and 4 of Example II of D1 in that the intermediate products of Claims 22 and 23 have a 9(11) double bond. Therefore the subject matter of Claims 22 and 23 is also novel pursuant to PCT Article 33(2).

Since Claims 9 and 10 concern a diagnostic method which uses the novel compounds of formula (I) of Claims 1-3, the subject matter of these claims is also novel pursuant to PCT Article 33(2).

Since Claim 23 concerns pharmaceutical agents containing the novel compounds of formula (I) of Claims 1-3, the subject matter of this claim is novel pursuant to PCT

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

Since this technical feature has already been applied in the prior art to solve the same problem, it is not a special identical or corresponding technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2 which defines a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art. Pursuant to PCT Rule 13.2, an identical or corresponding technical feature of this type is absolutely essential for establishing the unity of invention of the claimed subject matter, pursuant to PCT Rule 13.1. Therefore the claimed subject matter lacks unity of invention retrospectively under PCT Rule 13.1.

Therefore the subject matter of the application has been divided into groups of compounds which comprise a further technical feature which could act as the special identical or corresponding technical feature pursuant to PCT Rule 13.2. In the originally submitted claims these technical features were put forward as alternative features (i.e. as alternative general formulae (I) - (III)).

In accordance with decision T110/82, for the grant procedure to proceed logically, the subject matter which belongs together should not be divided up unnecessarily and differing subject matter should not be combined in order to save costs. The above decision also indicates that there would normally be no justification in considering

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

Article 33(2).

**1. - Inventive step (PCT Article 33(3))**

The problem to be solved by the subject matter of invention 1 is that of preparing further androgen diagnostic agents (see page 1, lines 4-5, of the description). It is noted in this connection that Example II of D1 describes compounds 3 and 4 which differ from the compounds of formula (I) of Claims 1-3 only in that they do not have a 9(11) double bond. These compounds have affinity for the androgen receptor since they display androgenic/anabolic activity (see D1, column 1, lines 51-52). It is further noted in this respect that 9(11)-unsaturated androstan compounds which differ from those of formula (I) of Claims 1-3 only in that they do not have any 19-halogen atoms also display affinity for the androgen receptor (see D2, page 938, Table I; D3, page 1338, column 2, paragraph 2, Table 1; D4, page 491, column 1, paragraph 2, and page 493, Table 1, compounds 1 and 5). For a person skilled in the art wishing to solve the above problem it is obvious to apply the teachings of D2-D4 (that 9(11)-unsaturated androstan compounds have affinity for the androgen receptor) to that of D1 (that 19-haloandrostan compounds have affinity for the androgen receptor). This transfer leads to the compounds of formula (I) of Claims 1-3 which, as androgen diagnostic agents, must have an affinity for the androgen receptor, which is obvious from D1-D4, and pharmaceutical acceptability. The compounds of formula (I) of Claims 1-3, their use as diagnostic agents as per Claims 9 and 10

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

and the pharmaceutical agents containing them as per Claim 24 are therefore an obvious solution to the above problem and are consequently not inventive under PCT Article 33(3).

The method of producing the compounds of formula (I) of Claims 4-8 comprises five particular steps, steps (a) to (e):

- (a) 3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol is protected by 17 $\beta$  silylation;
- (b) the 10 $\beta$ -CHO group is reduced to 10 $\beta$ -CH<sub>2</sub>OH;
- (c) the resulting 17 $\beta$ -silylated 3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol is reacted with elemental halogen or radiohalogen to give 17 $\beta$ -silylated 3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-19-halogen-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol;
- (d) water is separated off (the 5 $\alpha$ -OH group is converted into the corresponding 4-enes and 5-enes);
- (e) treatment with a strong protonic acid (protection removal).

It is noted in this respect that page 834 of D5 describes a method describing steps (a) to (c). This method differs

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

from steps (a) to (c) of the Claim 4 method only in that the 17 $\beta$ -OH protective group is an AcO group. Since it is obvious to a person skilled in the art to prepare the compounds of formula (I), it is also obvious to him to separate off the intermediate product (compound 6 of D5) further in a manner known *per se* and to remove the protection (these steps lead to the compounds of formula (I)). The above-mentioned protective groups (AcO or silyl) are well known alternatives in the area in question. The method of Claims 4-8 is therefore an obvious solution to the above-mentioned problem and is thus not inventive under PCT Article 33(3).

**2 - Invention 2**

The prior art closest to claimed invention 2 is represented by the following document:

D6: J. Endocrinology Vol. 69, pp. 11-21 (1976).

**2. Industrial applicability (PCT Article 33(4))**

The PCT Contracting States have no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claim 14 in its present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO does not, for example, recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical application.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

**2. Novelty (PCT Article 33(2))**

The compounds of formula (II) of Claim 12 differ from the compound of the closest prior art (see D6, page 12, paragraph 3, compound III) in that they have a 9(11) double bond and at least one methylene group between the 5 $\alpha$  position and the cyano group. The compounds of formula (II) of Claim 12, the method for producing them as per Claims 11 and 13 and the use thereof as drugs as per Claim 14 are thus novel pursuant to PCT Article 33(2). The pharmaceutical agents containing the compounds of formula (II) of Claim 24 are thus also novel pursuant to PCT Article 33(2).

**2. Inventive step (PCT Article 33(3))**

The problem to be solved by the subject matter of invention 2 is that of preparing further antiandrogens (see page 8, final paragraph, of the description). It is noted in this respect that the active compound of D6 inhibits the *in vitro* biosynthesis of androgens. This D6 compound is thus not necessarily active as an antiandrogen by affinity for the androgen receptor. Since the 9(11)-unsaturated compounds of D2-D4 (see part 1. - Inventive step above) have not been tested for inhibition of androgen biosynthesis, a person skilled in the art does not know how this structural modification of the D6 compound will effect its biological activity. The compounds of formula (II) have a further structural

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

modification which does not occur in the technical field in question (the 5 $\alpha$ -(CH)<sub>2</sub>-CH linker methylene group). Therefore a person skilled in the art does not know how these structural modifications to the D6 compound will effect its biological activity. Consequently the compounds of formula (II) of Claim 12 are a non-obvious solution to the above problem. The compounds of formula (II) of Claim 12, the method for producing them as per Claims 11 and 13 and the use thereof as drugs as per Claim 14 are likewise inventive pursuant to PCT Article 33(3).

The pharmaceutical agents of Claim 24 are also inventive pursuant to PCT Article 33(3) insofar as this claim refers to agents containing compounds of formula (II).

**3 - Invention 3**

The prior art closest to claimed invention 3 is represented by the following document:

D7: CN-A-1174843 (EPODOC abstract thereof, and Chem. Abs. abstract thereof - Chem. Abs. 132:194,549 and the associated compound text)

The following document is also important for the assessment of any possible inventive step in the third invention:

D8: J. Med. Chem. Vol. 39(3) pp. 757-772 (1996).

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

**3. Industrial applicability (PCT Article 33(4))**

The PCT Contracting States have no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claim 21 in its present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO does not, for example, recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical application.

**3. Novelty (PCT Article 33(2))**

The 5,19-condensed androstan compounds of formula (III) of Claim 16 have a 9(11) double bond. The compounds of the closest prior art (see D7, in particular the associated compound index) differ from those of formula (III) of Claim 16 only in that they do not have a 9(11) double bond. The compounds of formula (III) of Claim 16 are therefore novel pursuant to PCT Article 33(2).

Since Claim 17 and its dependent Claims 18-20 and Claim 15 concern a method leading to the novel compounds of formula (III) of Claim 16, the subject matter of these claims is also novel pursuant to PCT Article 33(2).

The therapeutic use of the compounds of formula (III) (Claim 21) is also novel pursuant to PCT Article 33(2) since it is characterized by the use of the novel compounds of formula (III).



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

since it is characterized by the use of the novel compounds of formula (III).

**3. Inventive step (PCT Article 33(3))**

The problem to be solved by the subject matter of invention 3 is that of preparing inhibitors of the enzymes aromatase and testosterone-5 $\alpha$ -reductase (TFAR) (see page 9, paragraph 3, of the description). It is noted in this respect that the active compounds of D7 differ from those of formula (III) of Claim 16 only in that they do not have a 9(11) double bond. These D7 compounds are also active against aromatase and TFAR.

It is further noted that it is known from the prior art that androstan compounds with a 9(11) double bond inhibit aromatase and TFAR (see D8, page 760, column 2, Table 2, compound 7). It is also noted that the 9(11)-ene compound 7 of D8 has better activity against aromatase than the corresponding 9(11)-unsaturated compound (compound 34).

It is obvious to a person skilled in the art wishing to solve the above problem to transfer the teaching of D8 (that 9(11)-unsaturated androstan compounds inhibit aromatase and TFAR) to that of D7 (that 5,19-condensed androstan compounds inhibit aromatase and TFAR). This transfer leads to the compounds of formula (III) of Claim 16. The compounds of formula (III) of Claim 16, their use as aromatase and TFAR inhibitors as per Claim 21 and the pharmaceutical agents containing them as per Claim 24 are thus an obvious solution to the above-mentioned problem

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

and hence they are not inventive under PCT Article 33(3).

Since the Claim 15 method, in which compounds of formula (I) are converted into compounds of formula (III), does not mention any technical feature of the method (e.g. reagents, temperature, solvent, etc.), a person skilled in the art has to carry out this method according to his general technical knowledge. Since the compounds of formula (I) (see I. Inventive step above) and (III) (see the preceding paragraph) are not inventive and a person skilled in the art would have to convert compounds (I) to compounds (III) according to his general technical knowledge, the subject matter of Claim 15 is an obvious solution to the above-mentioned problem. Therefore the method according to Claim 15 is not inventive under PCT Article 33(3).

The method according to Claim 17 is carried out in a similar manner to the method in D7 (in D7 19-sulphonyloxy - i.e. 19-pseudo-halogen - compounds are converted into the 5,19-condensed compounds). Therefore this method does not comprise any further technical feature which could render it inventive. The method as per Claims 17-20 is thus not inventive under PCT Article 33(3).

**Reasoned statement pursuant to PCT Rule 70.12(ii) - All inventions**

1) Claims 11 and 15 do not mention any technical features of the methods claimed therein which are necessary for carrying out the claimed method. Therefore

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/02390

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3, V and VIII

these claims are unclear under PCT Article 6 (PCT Guidelines Chapter III-4.4).

2) In light of the technical features of the method claimed therein, Claim 13 is based on diagram 2 (page 8 of the description). In light of the technical features of the invention, the claims should not rely on references to the description (PCT Rule 6.2(a)). Claim 13 explains that the method of diagram 2 can also be carried out in a similar manner in order to prepare further compounds of formula (II), but does not explain how the method described in diagram 2 has to be adapted in order to attain this aim. Therefore Claim 13 is unclear under PCT Article 6.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/02390

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**See supplemental box.**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>51710AWOM1XX</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> <b>WEITERES VORGEHEN</b> </td> <td style="width: 67%; vertical-align: top;">           siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen            Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit            zutreffend, nachstehender Punkt 5         </td> </tr> </table>		<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5			
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE 00/ 02390</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/07/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/07/1999</b>		
Anmelder  <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>				

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 7 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

#### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

#### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**NEUE C-19 - HALOGENSUBSTITUIERTE, 5 - SUBSTITUIERTE, 5 - SUBSTITUIERTE ODER  
6,10 - CARBOZYKLISCH-KONDENSIERTE STEROIDE DER ANDROST-9 (11) - EN-REIHE, VERFAHREN  
ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG**

#### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr.       —      

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 14 und 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

## Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-9,22,23 (insgesamt) 24 (teilweise)

19-Halogenierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Zwischenprodukten zu ihrer Herstellung (Verbindungen der Formel (I)(a) ), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Diagnostika des Androgenrezeptors und pharmazeutische Präparate davon.

2. Ansprüche: 11-14 (insgesamt) 24 (teilweise)

5-Substituierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (II), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Antiandrogen und pharmazeutische Präparate davon.

3. Ansprüche: 15-21 (insgesamt) 24 (teilweise)

6,10-Carbozyklisch-kondensierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (III), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Hemmer der 5.-alpha-Reduktase und pharmazeutische Präparate davon.

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 G01N33/60 C07J51/00 C07J53/00  
C07J21/00 C07J71/00 C07J43/00 A61P5/36 A61P5/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 3 101 356 A (A. BOWERS) 20. August 1963 (1963-08-20)  Spalte 1, Zeile 51 - Zeile 57; Beispiel II ---	1-3,9, 11-14, 22-24
Y /	D. R. HERBST ET AL: "TOTALLY SYNTHETIC STEROID HORMONES. XVIII. d1-17.BETA.-HYDROXY-18-METHYLANDROSTA-4,9(11)-DIEN-3-ONE AND d1-18-METHYL-5.ALPHA.-ANDROSTAN-3,17-DIONE " STEROIDS., Bd. 11, Nr. 6, Juni 1968 (1968-06), Seiten 935-943, XP002154398 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X Seite 938; Tabelle I ----- -/-	1-3,9, 11-14, 22-24

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*g\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. 04. 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y ✓	SCHMIT J-P ET AL: "THE ANDROGEN RECEPTOR BINDING SITE A CONFORMATIONAL STUDY OF STEROIDS IN RELATION WITH THEIR AFFINITY 1. INTERACTION WITH THE D RING" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, Bd. 13, Nr. 12, 1980, Seiten 1387-1394, XP002154399 ISSN: 0022-4731 Seite 1338, Spalte 2, Absatz 2; Tabelle 1 ---	1-3,9, 11-14, 22-24
Y /	KIRCHHOFF J ET AL: "DIFFERENCES IN THE STEROID BINDING SITE SPECIFICITIES OF RAT PROSTATE ANDROGEN RECEPTOR AND EPIDIDYMAL ANDROGEN BINDING PROTEIN" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, Bd. 10, Nr. 5, 1979, Seiten 487-498, XP002154400 ISSN: 0022-4731 Seite 491, Spalte 1, Absatz 2 Seite 493; Beispiel 1.5; Tabelle 1 ---	1-3,9, 11-14, 22-24
A ✓	G. NEEF ET AL: "A radical approach to the synthesis of 9(10->19)abeo-steroids" TETRAHEDRON., Bd. 49, Nr. 4, 22. Januar 1993 (1993-01-22), Seiten 833-840, XP002154401 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt Seite 834 ---	4-9
Y /	YATES, JEAN ET AL: "Inhibitors of human adrenal C17-20 lyase and C19-5-ene, 3.beta.-hydroxysteroid dehydrogenase" J. STEROID BIOCHEM. (1975), 6(9), 1325-7 , XP002163772 das ganze Dokument ---	11-14,24
Y ✕ ✓	GOLDMAN A S ET AL: "EFFECTS OF NEW MULTI-SITE HORMONE BLOCKERS ON THE FERTILITY OF MALE RATS" JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, GB, BRISTOL, Bd. 69, Nr. 1, 1. April 1976 (1976-04-01), Seiten 11-21, XP000645942 ISSN: 0022-0795 Seite 12, Absätze 2,3 Seite 17, letzter Absatz ---	11-14,24
	--- -/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y /	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 4, 17. August 1964 (1964-08-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4665h, F. A. KINCL ET AL: "Pituitary gonadotropin inhibitory action of neutral steroids" XP002163776 Zusammenfassung & ACTA ENDOCRINOL., Bd. 46, Nr. 2, 1964, Seiten 300-306, ----	11-14,24
Y /	DATABASE EPODOC 'Online! EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; XP002163778 Zusammenfassung & CN 1 174 843 A (SHANGHAI INST ORGANIC CHEM) 4. März 1998 (1998-03-04) -& CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 132, no. 15, 10. April 2000 (2000-04-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 194549, Seite 616; Spalte 1; XP002163777 Zusammenfassung -& "Chemical Abstracts Formula Index, C15H23N3OS - C28H37Br3018, Volume 132" 2000, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS OHIO, US XP002163775 Seite 2965F, Spalte 1, Zeile 97,98 Seite 3363F, Spalte 3, Zeile 29,30 ----	15-21,24
Y /	LESUISSE, DOMINIQUE ET AL: "Structure-Activity Relationships of a New Family of Steroidal Aromatase Inhibitors. 1. Synthesis and Evaluation of a Series of Analogues Related to 19-(Methylthio)methylandrostenedione (RU54115)" J. MED. CHEM. (1996), 39(3), 757-72 , XP002163773 Seite 760, Spalte 2; Tabelle 2 Seite 762, Spalte 2; Tabelle 3 Seite 763, Spalte 1; Tabelle 4 ----	15-21,24
Y	US 5 318 961 A (WEINTRAUB PHILIP M ET AL) 7. Juni 1994 (1994-06-07) Spalte 1, letzter Absatz Spalte 3, Zeile 30 ----	15-21,24
Y	US 5 218 110 A (WEINTRAUB PHILIP M) 8. Juni 1993 (1993-06-08) Spalte 1, letzter Absatz Spalte 3, Zeile 30 ----	15-21,24
	----	

-/--

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 436 237 A (WEINTRAUB PHILIP M ET AL) 25. Juli 1995 (1995-07-25) Spalte 1, letzter Absatz Spalte 3, Zeile 32 ---	15-21,24
Y /	GUARNA ANTONIO ET AL: "19-Nor-10-azasteroids: A novel class of inhibitors for human steroid 5-alpha-reductases 1 and 2." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 40, Nr. 7, 1997, Seiten 1112-1129, XP002163774 ISSN: 0022-2623 Seite 1113; Beispiele 4A,8A Seite 1118, Spalte 2; Tabelle 1 Seite 1120, Spalte 1; Tabelle 2 -----	15-21,24

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Januar 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/005805 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C07J 1/00,  
A61K 31/565, G01N 33/60, C07J 51/00, 53/00, 21/00,  
71/00, 43/00, A61P 5/36, 5/32

Strasse 24, D-16562 Bergfelde (DE). FRITZEMEIER,  
Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstrasse 5a, D-13505  
Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02390

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Juli 2000 (17.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 34 088.9 15. Juli 1999 (15.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEEF, Günter  
[DE/DE]; Markgraf-Albrecht-Strasse 4, D-10711  
Berlin (DE). GOLDE, Roland [DE/DE]; Schönfliesser

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,  
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

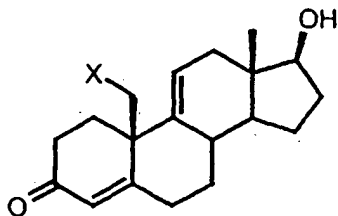
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 13. September 2001

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL C-19-HALOGEN-SUBSTITUTED, 5-SUBSTITUTED, 5-SUBSTITUTED OR 6,10 CARBOCYCLICALLY  
CONDENSED STEROIDS OF THE ANDROST-9(11)-ENE-SERIES, METHODS FOR THE PRODUCTION AND USE  
THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE C-19-HALOGENSUBSTITUIERTE, 5-SUBSTITUIERTE, 5-SUBSTITUIERTE ODER 6,10-CARBO-  
ZYKLISCH-KONDENSIERTE STEROIDE DER ANDROST-9(11)-EN-REIHE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SO-  
WIE IHRE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel C-19-halogen-substituted  
steroids of the androst-9(11)-ene series, i.e. 17 $\beta$ -hydroxy-19-halogen-  
androst-4,9(11)-diene-3-one of general formula (I) and to methods for  
the production thereof. The invention also relates to the use of novel  
radiohalogen-marked compounds of formula I as radiopharmaceuticals.  
The invention further relates to non-marked compounds(I) of formula  
I as initial products for the production of novel biologically effective  
5 $\beta$ -substituted Androst-9(11)-enes of general formula (II) and novel 6 $\beta$   
19-cycloandrostadienes of formula (III), in addition to methods and uses  
thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, nämlich 17 $\beta$ -  
Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel (I), und Verfahren zu ihrer Herstellung. Des weiteren ist  
die Verwendung der neuen radiohalogen-markierten Verbindungen der Formel (I), als Radiopharmaka Gegenstand der Erfindung  
sowie die Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsprodukte zur Herstellung von neuen biologisch  
wirksamen 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel (II) und der neuen 6 $\beta$ , 19-Cycloandrostadiene der Formel  
(III) sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung.

WO 01/005805 A3



**(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten  
Fassung:** 23. Januar 2003

**(15) Informationen zur Berichtigung:**  
siehe PCT Gazette Nr. 04/2003 vom 23. Januar 2003, Sec-  
tion II

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

**NEUE C-19-HALOGENSUBSTITUIERTE, 5-SUBSTITUIERTE, 5-SUBSTITUIERTE ODER 6,10-CARBOZYKLISCH-KONDENSIERTE STEROIDE DER ANDROST-9(11)-EN-REIHE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG.**

Die Erfindung betrifft neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, nämlich 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I, und Verfahren zu ihrer Herstellung. Des weiteren ist die Verwendung der neuen radiohalogen-markierten Verbindungen der Formel I, als Radiopharmaka Gegenstand der Erfindung. Besonders bevorzugt können diese Verbindungen zu diagnostischen Untersuchungen der Prostata dienen.

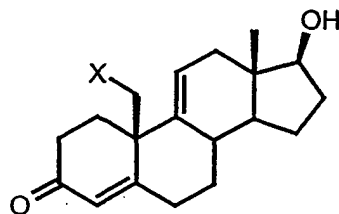
Darüberhinaus betrifft die Erfindung die Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der Formel I als Ausgangsprodukte zur Herstellung von neuen biologisch wirksamen 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II und der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrosta-4,9(11)-diene der Formel III sowie Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung.

Der prinzipielle Ansatz, durch radioaktive Markierung von Testosteron (17 $\beta$ -Hydroxyandrost-4-en-3-on) diagnostisch und therapeutisch nutzbare Agentien zu entwickeln, ist literaturbekannt (S.J. Brandes and J.E. Katzenellenbogen, *Nucl.Med.Biol.* 15, 53-67, 1988). Die bisher verwendeten Testosteronderivate haben jedoch vornehmlich wegen unzureichender Gewebsselektivität und metabolischer Instabilität keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, neue und für radiodiagnostische Verfahren besser geeignete Verbindungen zu finden.

Es wurden neue 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I gefunden, die sich durch eine überraschend hohe Affinität zum Androgenrezeptor auszeichnen

Formel I



in der

X = einen Halogen- oder Radiohalogenrest darstellt, vorzugsweise Br, I,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , oder  $^{77}\text{Br}$ .

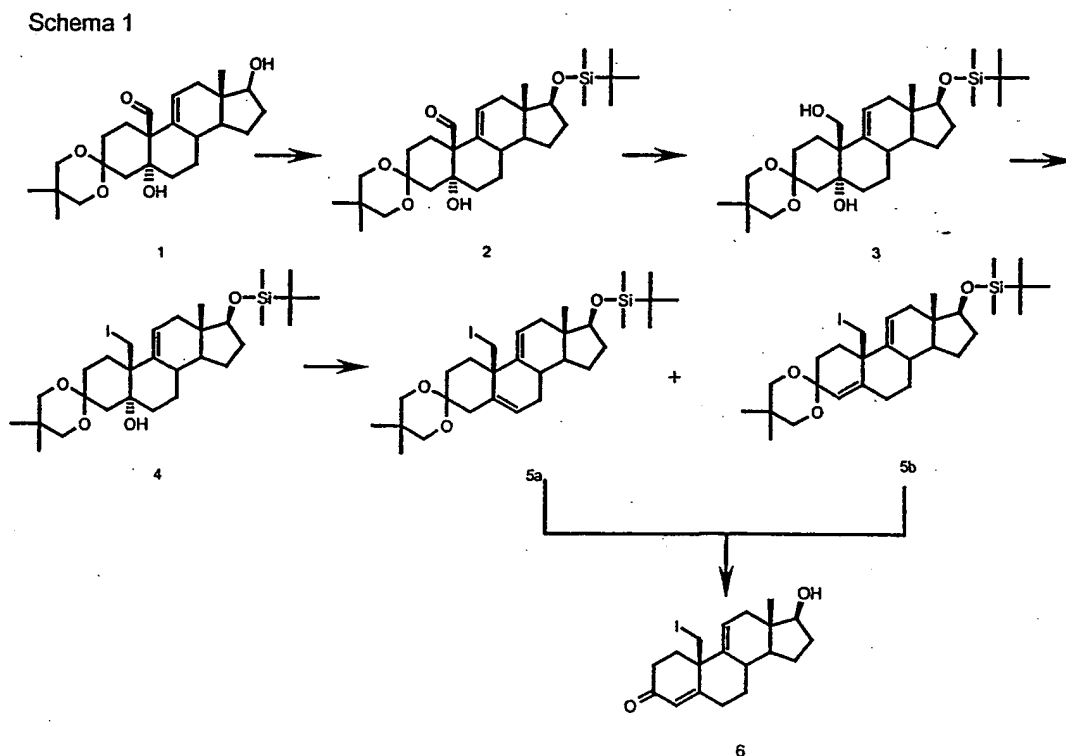
Ein bevorzugtes Radiopharmakon stellt die Verbindung 17 $\beta$ -Hydroxy-19- $^{125}\text{I}$ -androsta-4,9(11)-dien-3-on dar. Auch die Verbindungen 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on und 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on zeigen eine hohe Affinität zum Androgenrezeptor.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere in Form der radiohalogen-markierten Derivate zur diagnostischen Verwendung geeignet, vorzugsweise zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.

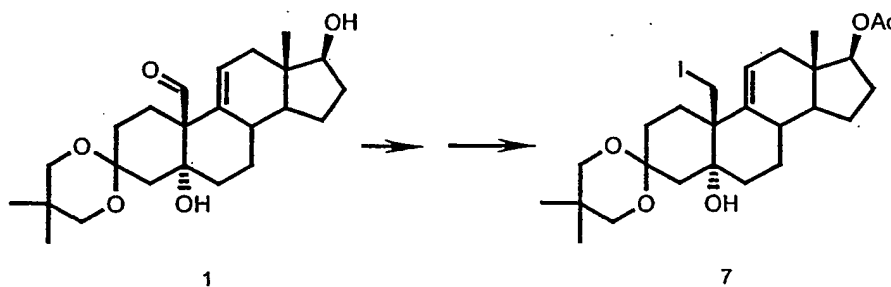
Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von bekannten Derivaten des Testosterons (J.N. Wright et al., *J.Chem.Soc. Perkin I* **1989**, 1647-1655) durch eine 9(11)-Doppelbindung. Dieses Strukturelement eröffnet die Möglichkeit, eine funktionelle Gruppe an C-19 durch ein Verfahren einzuführen, das sich von den Standardmethoden zur Funktionalisierung einer C-19-Methylgruppe (J. Kalvoda et al., *Helv.Chim.Acta* **46**, 1361, **1963** und M. Akhtar and D.H.R. Barton, *J.Am.Chem.Soc.* **88**, 1528, **1964**) vorteilhaft unterscheidet.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-onen der allgemeinen Formel I erfolgt gemäß Anspruch 4, die abhängigen Ansprüche 5 bis 8 sind Vorzugsvarianten.

Nachfolgendes Schema 1 zeigt den erfindungsgemäßen Syntheseweg am Beispiel von 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on auf.



Ausgangsmaterial ist der literaturbekannte Aldehyd 1 (3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylendioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol - G. Neef et al., *Tetrahedron* 49, 833-840, 1993), der zur Herstellung des C-19-Iodids 7 verwendet wurde.



Überraschenderweise ist die bekannte Verbindung 7 zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Endproduktes der Formel I aber nicht geeignet. Unter den Bedingungen der üblichen Deketalisierung/Dehydratisierung sowie der



anschließenden Esterverseifung an C-17 bleibt die C-19-Iodsubstitution nicht erhalten.

Nur das im Schema 1 skizzierte Verfahren gewährleistet die Herstellung der Endprodukte in hoher Ausbeute und Reinheit und gestattet die Synthese der Zielverbindungen der allgemeinen Formel I.

In einem ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst die C-17 $\beta$ -Hydroxygruppe durch Silylierung unter Bildung des Zwischenprodukts 2 geschützt. Mit hydridübertragenden Reagenzien wie z. B. mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, wird die Verbindung 2 in an sich üblicher Weise zum Alkohol 3 reduziert. Unter den von Neef et al. (*Tetrahedron* 49, 833, 1993) beschriebenen Bedingungen wird der Alkohol 3 dann weiter zum Iodid 4 umgesetzt, wobei nur ein geringer Überschuß an elementarem Iod zur Reaktion verwendet werden muß. Insbesondere bei der Durchführung des Verfahrens unter Übertragung der Reaktionssequenz zu radioaktiv markierten Endverbindungen ist dies als besonderer Vorteil anzusehen.

Obwohl prinzipiell vorstellbar, kann das Iodid 4 nicht durch Behandlung mit Säure in einem einstufigen Prozeß direkt in das Endprodukt 6 der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Für den Erfolg des Verfahrens ist das schrittweise Vorgehen des erfindungsgemäßen Verfahrens essentiell.

So wird zunächst unter Standardbedingungen (z.B. mit Thionylchlorid/Pyridin) eine Wasserabspaltung vorgenommen, die zur Bildung eines Gemisches der Doppelbindungsisomeren 5a und 5b führt. In einem separaten Folgeschritt wird das Gemisch 5a,b ohne vorherige Trennung dann sauber in die Zielverbindung 6 (Formel I mit X = I) überführt. Dieser abschließende Syntheseschritt, der die Spaltung der 3-Ketalgruppierung und die Silyletherspaltung an C-17 $\beta$  beinhaltet, wird vorzugsweise mit einer starken Protonensäure wie Trifluoressigsäure oder Schwefelsäure durchgeführt.

Die am Beispiel von Iod für den Rest X der allgemeinen Formel I dargestellte Synthese wird ebenfalls für die Herstellung des Bromids bzw. der radioaktiv markierten Halogenide in analoger Weise durchgeführt.

Durch die Verwendung nahezu stöchiometrischer Mengen der Halogene, insbesondere bei Verwendung von Radiohalogenen, wird das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur kostengünstig und umweltschonend, sondern es gestattet auch die Herstellung von Endverbindungen mit hoher spezifischer Aktivität.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I binden trotz eines voluminösen Halogensubstituenten an der C-19-Position mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor.

Aufgrund ihrer biochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in diagnostischen Verfahren hervorragend geeignet.

So zeigt z.B. das Iodid 6 (Formel I, X=I) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 57 nmol/l zwar eine leichte Abschwächung der Bindungsaffinität im Vergleich zum Referenzstandard ( $^3H$ -Methyltrienolon R 1881), bleibt aber in einer Größenordnung, die ein hohes Maß an spezifischer Bindung an den humanen Androgenrezeptor im Prostatagewebe zeigt.

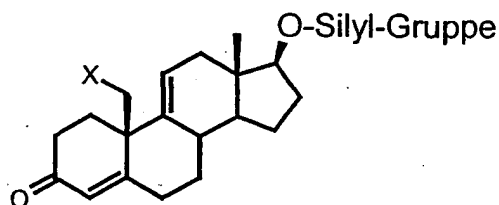
Die bildliche Darstellung der Prostata verlangt jedoch nicht nur ein hohes Maß an spezifischer Bindung, sondern erfordert auch fehlende oder deutlich verminderte Bindung an Transportproteine im Serum (S.J. Brandes and J.E. Katzenellenbogen, *Nucl.Med.Biol.* 15, 53-67, 1988). Maßgebliches Serumprotein für den Transport von Androgenen ist SHBG (Steroid Hormone Binding Globulin). Die SHBG-Affinität des Iodids 6 gegenüber dem Standard DHT (5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron) ist um den Faktor 197 vermindert. Damit ist eine weitere Voraussetzung für die kontrastreiche Abbildung androgenrezeptor-haltiger Gewebe erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als Diagnostika gemäß der Ansprüche 9 und 10. Ein

bevorzugter Einsatz erfolgt zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.

Neben der Verwendung für diagnostische Zwecke sind die erfindungsgemäßen nichtmarkierten Verbindungen der Formel I auch wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung neuer, ungewöhnlich substituierter Steroide gemäß Anspruch 11.

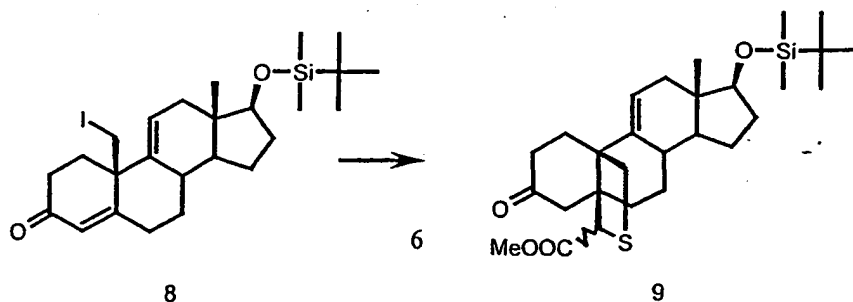
So führt die Silylierung der 17 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe der erfindungsgemäßen C-19-halogensubstituierten Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe zu einem 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia



Ia

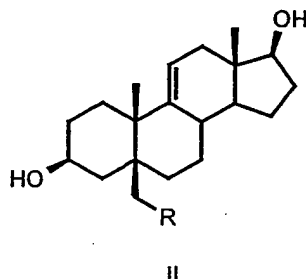
in der X = Halogen, ausgewählt aus Br, I bedeutet und der ein wichtiges Zwischenprodukt für die weitere Synthese in einem sogenannten Tandemprozess zu den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II darstellt. Darüberhinaus finden die Zwischenprodukte der Formel Ia Verwendung zur Herstellung der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrosta-4,9(11)-diene der allgemeinen Formel III.

So führt, am Beispiel des 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-ons 8 dargestellt, die Umsetzung mit Mercaptoessigsäuremethylester in Gegenwart einer geeigneten Base zur Bildung eines thia-verbrückten Derivats 9. Ausgangsprodukte können ebenso die anderen nichtmarkierten 17 $\beta$ -silylierten C-19-Halogenderivate sein.



Auf diese Weise wird die funktionelle Gruppe an C-19 genutzt, um eine C-C-Verknüpfung mit der tertiären Position C-5 zu erreichen. Bekanntermaßen ist die stereoselektive Einführung funktioneller Gruppen in die tertiären Positionen des Steroidgerüsts ein Problem der präparativen Chemie, für das generelle Lösungen nicht zur Verfügung stehen. So ist zwar die Einführung einer 5 $\beta$ -Methylgruppe durch Umsetzung von Testosteron mit metallorganischen Reagenzien bekannt ( z.B. C. Petrier et al., *Tetrahedron Lett.* 25, 3463, 1984), eignet sich jedoch nicht zur Einführung höherer Alkylsubstituenten oder funktionell substituierter Alkylgruppen.

Das thia-verbrückte Derivat 9 wird dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt



mit einem Rest  $R$  in der Bedeutung von:

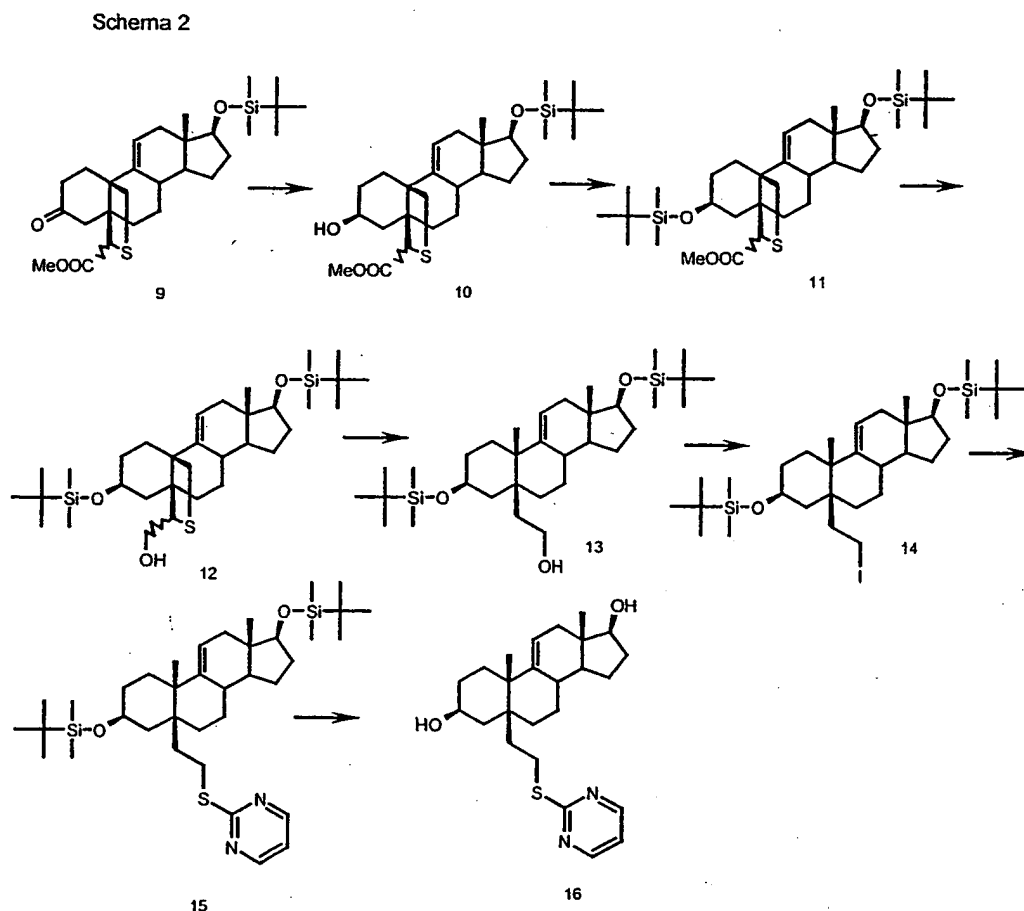
$$\begin{aligned} R = &-(CH_2)_n-CH_2-R^1, -(CH_2)_n-CH_2-OR^1, -(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1, -(CH_2)_n-CH_2-SR^1, \\ &-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2, -(CH_2)_n-CHO, -(CH_2)_n-CN \end{aligned}$$

worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.

Nach den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen aus der Normalreihe (9(11)-gesättigt) ist das Resultat der Umsetzung des silylierten Halogenids Ia, z.B. des Iodids 8 mit Mercaptoessigsäuremethylester nicht vorhersehbar gewesen. Wie von Halpern et al. (*Steroids* 4, 1-30, 1964), Santaniello and Caspi (*J.Steroid Biochem.* 7, 223-227, 1976) und Wright et al. (*J.Chem.Soc. Perkin Trans. I*, 1989, 1647-1655) beschrieben, ist die nukleophile Substitution an C-19 in Gegenwart des 3-Oxo-4-en-Strukturelements äußerst erschwert und führt vorwiegend zu Gerüstumlagerungen.

Umso überraschender ist der glatte Verlauf der Reaktion einer Verbindung der Formel Ia  $\rightarrow$  thia-verbrücktes Derivat 9, der mechanistisch als nukleophiler Halogen-Schwefelaustausch mit nachfolgender Michael-Addition zu deuten ist (Tandemprozeß).

Schema 2 verdeutlicht einen beispielhaften Syntheseweg:



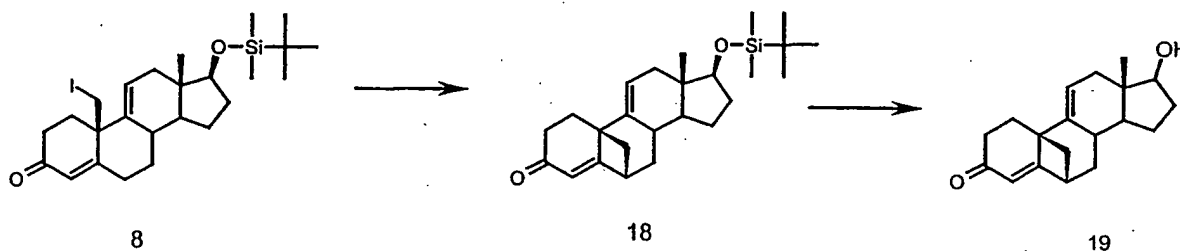
Das durch Schema 2 beschriebene Verfahren bietet eine Reihe von Möglichkeiten, Derivate der allgemeinen Formel II herzustellen. Es ist offensichtlich, daß z. B. die Zwischenprodukte 13 und 14 eine Fülle von Verbindungen zur Herstellung solch neuer Steroide ergeben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind eine neue Klasse antiandrogen wirksamer Steroide und eignen sich damit zur Behandlung androgen-abhängiger Erkrankungen (Prostatakarzinom, Prostatahyperplasie).

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch die Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12, Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Anspruch 13 und ihre Verwendung gemäß Anspruch 14.

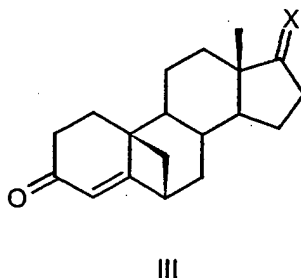
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel III werden gemäß Anspruch 17 aus dem 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia hergestellt.

So führt die Behandlung des silylierten Iodids 8 der allgemeinen Formel Ia mit einer nicht-nukleophilen Base (z.B. Natriumhydrid, Triethylamin, Fluorid) in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. THF, DMF) zur Bildung des Cyclosteroids 18.



Nach konventioneller Silyletherspaltung (Tetrabutylammoniumfluorid) entsteht das neue Testosteronderivat 19, das 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on. Durch Standardverfahren (Veresterung, Veretherung, Oxidation) wird 19 in einfacher Weise in weitere Verbindungen der allgemeinen Formel III umgewandelt, die sich durch Aromatase- und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmwirkung auszeichnen.

Gegenstand der Erfindung sind demzufolge auch die neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III des Anspruchs 16, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung gemäß Anspruch 21.



X = O oder die Gruppierung  $17\beta\text{-OR}$ ,  $17\alpha\text{-H}$  ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.

Außerdem sind Gegenstand der Erfindung die  $17\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia, die als Zwischenprodukte aus den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen und gemeinsame Ausgangsprodukte für die neuen  $5\beta$ -substituierten Steroide der allgemeinen Formel II und die  $6\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III sind.

Von der Erfindung umfaßt werden auch pharmazeutische Mittel gemäß Anspruch 24, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II und/oder III enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

**Beispiel 1: 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on**

- a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol (2)

Eine Lösung von 5,0 g (12,4 mmol) 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol wird nach Zusatz von 3,43 g (50,4 mmol) Imidazol und 4,46 ml (14,7 mmol) einer 3,3M Lösung von tert.-Butyldimethylchlorsilan in Hexan 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 1:9 erhält man 5,60 g (87,0% d. Th.) des Silylethers vom Schmp. 168-170 $^{\circ}$  C (Hexan),  $[\alpha]_D -179,3^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5).  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,61 ppm (s,3H,H-18); 0,87 (s,9H,Si-tBu); 0,93 u. 0,94 (2s,je 3H,ketal-Me); 3,63 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,45 (s,1H,OH); 5,62 (m,1H,H-11); 9,07 (s,1H,CHO).

- b. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol (3)

Eine Lösung von 2,58 g (4,97 mmol) des unter a. erhaltenen Produkts in 26 ml THF und 26 ml Methanol wird bei 0 $^{\circ}$  C mit 211 mg (5,57 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 1,5 h bei 0 $^{\circ}$  C gerührt. Nach erneuter Zugabe von 105 mg (2,78 mmol) NaBH<sub>4</sub> wird weitere 75 min bei 0 $^{\circ}$  gerührt, die Reaktionsmischung anschließend in Eiswasser eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das kristalline Rohprodukt (2,46 g, 95% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,67 ppm (s,3H,H-18); 0,87 (s,9H,Si-tBu); 0,93 u. 0,99 (2s,je 3H,Ketal-Me); 3,41 – 3,73 (m,7H,CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O, H-17); 4,51 (s,1H, 5 $\alpha$ -OH); 5,45 (d,J = 7,5 Hz,1H,H-11).

- c. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol (4)

Zu einer Lösung von 16,07 g (30,9 mmol) des nach Beispiel 1b hergestellten Alkohols in 225 ml THF gibt man bei Raumtemperatur 20,72 g (79,0 mmol) Triphenylphosphin und 5,38 g (79,0 mmol) Imidazol. Unter Eiswasserkühlung fügt



man dann portionsweise über ca. 5 min 10,03 g (39,5 mmol) Iod zur Reaktionsmischung und rührt anschließend 1,5 h bei Umgebungstemperatur (23° C). Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung in ca. 2 l einer 5-proz. wäßrigen Natriumthiosulfatlösung, die auf +5° C gekühlt wurde und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 9:1 erhält man 17,0 g (87,2% d. Th.) des Iodids als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0,80 ppm (s, 3H, H-18); 0,88 (s, 9H, Si-tBu); 0,92 u. 2,00 (2s, je 3H, Ketal-Me); 3,41 – 3,74 (m, 7H, CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>O, H-17); 4,50 (s, 1H, 5α-OH); 5,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11).

- d. 17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androsta-5,9(11)-dien (5a) und 17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien (5b)

Das unter Beispiel 1c erhaltene Produkt (16,95 g, 26,9 mmol) wird in 85 ml Pyridin gelöst. Unter Eiswasserkühlung tropft man über ca. 15 min 3,91 ml (53,8 mmol) Thionylchlorid hinzu und rührt 45 min unter Eiswasserkühlung nach. Die so entstandene gelbe Suspension wird in ca. 1 l eines Gemisches aus gesättigter Kochsalzlösung (500 ml) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das nach Trocknung der EE-Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dem Einengen erhaltene Rohprodukt wird zur Entfernung von Pyridinresten mehrfach in Toluol aufgenommen und im Vakuum eingengt. Auf diese Weise erhält man 14,85 g eines Rohgemisches der isomeren Dehydratisierungsprodukte, das ohne weitere Reinigung zur Folgereaktion verwendet wird.

- e. 17β-Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (6)

Eine Lösung von 14,85 g (24,3 mmol) des unter 1d erhaltenen Isomerengemisches in 325 ml Dichlormethan und 32 ml Wasser wird nach Zugabe von 64,6 ml (870 mmol) Trifluoressigsäure 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Kochsalzlösung und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 1:1 chromatographiert und liefert nach Umkristallisation des Hauptprodukts aus Diisopropylether/Ethylacetat 6,62 g (66,1%

d. Th.) der Titelverbindung vom Smp.  $146^{\circ}\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}} -2,0^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,510$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,87$  ppm (s, 3H, H-18); 3,56 (AB-q,  $J = 12$  u. 4 Hz, 2H, H-19); 3,78 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 5,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11); 5,85 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-4).

### Beispiel 2: 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on

In Analogie zur Verfahrensweise gemäß Beispiel 1 erhält man bei Verwendung von elementarem Brom anstelle von Iod auf der Stufe 1c nach Wasserabspaltung (analog Beispiel 1d) und Säurebehandlung (Beispiel 1e) die Titelverbindung vom Schmp.  $149^{\circ}\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}} +20,4^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,509$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,80$  ppm (s, 3H, H-18); 3,64 (s, 2H, H-19); 3,77 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, H-17); 5,64 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11); 5,89 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, H-4).

### Beispiel 3 : 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester

#### a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (8)

Eine Reaktionslösung, bestehend aus 7,36 g (17,9 mmol) 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on, 7,48 g (110 mmol) Imidazol und 9,72 ml (32,1 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan (3,3M in Hexan) in 40 ml DMF wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich (Beispiel 1a) aufgearbeitet. Man erhält 8,95 g (95% d. Th.) des Silyl ethers.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,82$  ppm (s, 3H, H-18); 0,90 (s, 9H, Si-tBu); 3,57 (t,  $J = 11$  Hz, 2H, H-19); 3,68 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 5,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11); 5,85 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-4).

#### b. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester

Zu einer Suspension von 1,38 g (46,1 mmol) Natriumhydrid (80% in Öl) in 92,5 ml Dimethylformamid tropft man unter Eiswasserkühlung innerhalb von 3 min 2,92 ml (32,2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und rührt weitere 15 min. Danach gibt

man tropfenweise eine Lösung von 8,95 g (17,7 mmol) 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on in 111 ml DMF hinzu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man in eiskalte gesättigte NH<sub>4</sub>-Cl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 3:1 erhält man 7,08 g (79,2% d. Th.) der Titelverbindung als Isomerengemisch an C-2'. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 2'(R)-Isomeres):  $\delta$  = 0,62 ppm (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 9H, Si-tBu); 3,42 u. 3,68 (2d, J = 10 Hz, je 1H, H-19); 3,70 (t, J = 9 Hz, 1H, H-17); 3,75 (s, 3H, COOMe); 4,01 (s, 1H, H-2'); 5,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11).

**Beispiel 4: 5-[2-(2-Pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (16)**

- a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3 $\beta$ -hydroxy-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester (10)

Zu einer Lösung von 3,20 g (6,34 mmol) des unter Beispiel 3b erhaltenen Isomerengemisches in 69 ml THF gibt man portionsweise unter Eiswasserkühlung 4,36 g (17,1 mmol) Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid. Nach Zugabe rührt man 3 h bei Raumtemperatur, zersetzt überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtige Zugabe von ca. 15 ml Wasser, filtriert über Celite, gießt das Filtrat in ca. 300 ml 5-proz. wäßrige Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 2:1 chromatographiert und liefert 2,35 (73,1% d. Th.) des Reduktionsprodukts.

- b. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester (11)

Aus 2,35 g (4,64 mmol) des unter 4a erhaltenen Reduktionsprodukts, 2,41 g (35,4 mmol) Imidazol und 3,14 ml (10,4 mmol) einer 3,3M Hexanlösung von tert.-Butyldimethylchlorsilan in 10,2 ml DMF erhält man unter den Bedingungen des Beispiels 2a 2,67 g (92,6% d. Th.) des Silylethers.

- c. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -methanol (12)

Zu einer Suspension von 193 mg (5,09 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5,4 ml THF tropft man unter Eiswasserkühlung eine Lösung von 2,67 g (4,50 mmol) des unter Beispiel 4b erhaltenen Produkts in 12,3 ml THF. Man rührt 2,5 h unter Eiswasserkühlung, zersetzt dann überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  durch vorsichtige Zugabe von 2 ml Wasser, rührt weitere 30 min bei Raumtemperatur, filtriert über Celite, wäscht den Filtrerrückstand mit THF und Ethylacetat, nimmt das Filtrat in ca. 300 ml Wasser auf und trennt die Ethylacetatphase ab. Nach gründlicher Nachextraktion der wäßrigen Phase mit Ethylacetat, vereinigt man die EE-Extrakte, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt ein. Das so erhaltene Rohprodukt (2,36 g, 100% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Zu analytischen Zwecken wird eine Probe des Rohprodukts aus Ethanol umkristallisiert. Auf diese Weise kann das 2'(R)-Isomere rein erhalten werden. Smp.  $177^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D +16,3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C = 0,516$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,62$  ppm (s, 3H, H-18); 0,88 u. 0,90 (2s, je 9H, Si-tBu); 2,25 u. 3,22 (2d,  $J = 10$  Hz, je 1H, H-19); 3,65 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 3,70 u. 3,87 (2m, je 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,06 (s(br), 1H, H-3); 4,95 (q,  $J = 6$  u. 2 Hz, 1H, H-2'); 5,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11).

d. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-hydroxyethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (13)

Eine Suspension von 2,36 g (3,98 mmol) des voranstehend erhaltenen Produkts und 10 g Raney-Nickel in 92 ml Ethanol wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 100 ml Dichlormethan versetzt und über Celite filtriert. Der Filtrerrückstand wird gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats verbleibt ein Rohprodukt von 2,36 g, das über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert wird. Die Hauptfraktion liefert 1,88 g (83,9% d. Th.) des kristallinen Entschwefelungsprodukts.

e. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (14)

Unter den Bedingungen des Beispiels 1c erhält man aus 1,88 g (3,34 mmol) des unter 4d gebildeten Alkohols, 2,24 g (8,53 mmol), 580 mg (8,53 mmol) Imidazol und 1,09 g (4,29 mmol) Iod in 24,3 ml THF nach analoger Durchführung und

Aufarbeitung 1,85 g (82,3% d. Th.) des Iodids.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 0,64 ppm (s, 3H, H-18); 0,88 u. 0,93 (2s, je 9H, Si-tBu); 0,99 (s, 3H, H-19); 3,20 u. 3,42 (2m, je 1H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ); 3,63 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H, H-17); 4,05 (s(br), 1H, H-3); 5,42 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-11).

f. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-[2-(2-pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (15)

Eine Suspension von 111 mg (2,54 mmol) NaH (55% in Öl) in 5 ml DMF wird nach Zugabe von 199 mg (1,77 mmol) Pyrimidin-2-thiol 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 655 mg (0,97 mmol) des voranstehend erhaltenen Iodids in 6 ml THF und 6 ml Diethylether versetzt. Man rührt 21 h bei Umgebungstemperatur, gießt in eiskalte, gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 9:1 erhält man 600 mg (93,8% d. Th.) des kristallinen Substitutionsprodukts.

g. 5-[2-(2-Pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (16)

Eine Lösung von 590 mg (0,89 mmol) des unter Beispiel 4f erhaltenen Produkts in 26,1 ml THF wird nach Zugabe von 2,76 g (8,74 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) 8 h bei 60° C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 4:1 und Umkristallisation des Hauptprodukts aus Ethanol/Diisopropylether erhält man 250 mg (67,5% d. Th.) der Titelverbindung vom Smp. 209° C,  $[\alpha]_D -27,4^\circ$  (MeOH,  $C$  = 0,507).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 0,59 ppm (s, 3H, H-18); 0,93 (s, 3H, H-19); 3,56 (m, 1H, H-17); 3,93 (s(br), 1H, OH); 4,30 (s(br), 1H, H-3); 4,40 (m, 1H, OH); 5,46 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-11); 7,17 (t,  $J$  = 5 Hz, 1H, H-5'); 8,60 (d,  $J$  = 5 Hz, 2H, H-4' u. H-6').

Bei Verwendung der entsprechenden Thiole werden nach dem Verfahren des Beispiels 4 weitere Endprodukte erhalten:

1. **5-[2-(Heptylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 126<sup>0</sup> C (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +15,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,453).
2. **5-[2-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-sulfanyl]ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 212<sup>0</sup> (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +85,5^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,503). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 3,55 (s,3H,Nme); 3,74 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 5,48 (m,1H,H-11); 6,87 (d,J = 0,5 Hz,1H,imidazol-H); 7,00 (d,J = 0,5 Hz,1H,imidazol-H).
3. **5-[2-(Benzothiazol-2-yl)-sulfanyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**,  $[\alpha]_D +99,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 4,18 (s,1H,H-3); 5,50 (m,1H,H-11); 7,27 (dd,J = 7,5 u. 8 Hz,1H,arom.-H); 7,41 (dd,J = 7,5 u. 8 Hz,1H,arom.-H); 7,73 (d,J 0 7,5 Hz,1H,arom.-H); 7,88 (d,J = 7,5 Hz,1H,arom.-H).
4. **5-[2-(Thien-2-yl)-sulfanyl]ethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 156<sup>0</sup> C  $[\alpha]_D +3,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,47). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,65 ppm (s,3H,H-18); 0,99 (s,3H,H-19); 2,75 (m,1H,CH<sub>2</sub>S); 3,08 (m,1H,CH<sub>2</sub>S); 3,72 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,06 (s(br),1H,H-3); 5,45 (m,1H,H-11); 6,95 (dd,J = 4 u. 7 Hz,1H,thienyl-H); 7,12 (dd,J = 1 u. 4 Hz,1H,thienyl-H); 7,32 (dd,J 0 1 u. 7 Hz,1H,thienyl-H).

#### Beispiel 5: 5-Ethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol

Eine Lösung von 2,25 g (3,34 mmol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (Beispiel 4e) wird nach Zugabe von 50 mg Azobisisobutyronitril auf 80<sup>0</sup> C erwärmt und tropfenweise mit 2 ml Tributylzinnhydrid versetzt. Man rührt weitere 60 min bei 80<sup>0</sup> C und gießt nach dem Abkühlen in 150 ml einer 5-proz. wäßrigen Natriumfluorid-Lösung. Das nach Extraktion mit Ethylacetat erhaltene Rohprodukt wird unter den Bedingungen des Beispiels 1g mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF behandelt. Nach Chromatographie erhält man 720 mg (67,8%) der Titelverbindung vom Schmp. 165<sup>0</sup> C (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +18,8^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,493).

#### Beispiel 6: 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

a. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

Eine Suspension von 2,23 g (3,31 mmol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (Beispiel 4e) und 948 mg (15,11 mmol) KCN in 48 ml DMF wird 36 Std. bei 60° C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in eiskalte 1N NaOH-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 1,56 g (75,5% d.Th.) des Nitrils vom Schmp. 194-195° C (Hexan),  $[\alpha]_D +15,0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5).

a. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

Eine Lösung von 300 mg (0,52 mmol) des voranstehenden Nitrils in 30 ml THF wird nach Zugabe von 2,67 g (10,3 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid 2 Std. bei 60° C gerührt und unter den Bedingungen des Beispiels 1g aufgearbeitet. Man erhält nach Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat 140 mg (77,8%) vom Schmp. 203° C,  $[\alpha]_D +20,9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,496). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 2,52-2,75 (m,2H,CH<sub>2</sub>CN); 3,73 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,10 (s(br),1H,H-3); 5,48 (m,1H,H-11).

**Beispiel 7: 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on**

a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on (18)

Eine Suspension von 650 mg (14,9 mmol) NaH (55% in Öl) in 30 ml DMF wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 3,00 g (5,70 mmol) 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (8) in 35 ml DMF und 6,5 ml Diethylether versetzt. Man rührt 2,5 h bei 25° C, gießt danach in eiskalte, gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 1,98 g (79,2% d. Th.) kristallines 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on.

b. 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on (19)

Eine Lösung von 680 mg (1,33 mmol) des voranstehend erhaltenen Produkts und 4,09 g (13,0 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) wird 2 h bei 60° C gerührt. Nach Aufarbeitung analog Beispiel 3g und Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel mit Ethylacetat erhält man 370 mg (97,8% d. Th.) der Titelverbindung. Umkristallisation einer Probe aus Hexan/Ethylacetat liefert farblose Kristalle vom Smp. 176-179° C,  $[\alpha]_D -232,9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,502$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,80$  ppm (s, 3H, H-18); 3,78 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 5,60 (m, 2H, H-4 u. H-11).

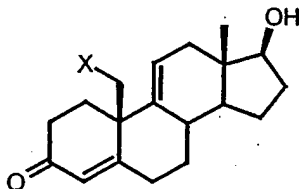
**Beispiel 8: 6 $\beta$ ,19-Cycloandrost-4,9(11)-dien-3,17-dion**

Eine Lösung von 450 mg (1,58 mmol) des unter Beispiel 7b erhaltenen Alkohols wird unter Eiswasserkühlung tropfenweise mit 0,98 ml Jones-Reagenz versetzt und 60 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend gießt man in 5-proz. wäßrige Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat erhält man 138 mg (30,9%) des Ketons vom Schmp. 139° C,  $[\alpha]_D -109,2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,511$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,95$  ppm (s, 3H, H-18); 3,33 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, H-6); 5,64 (m, 2H, H-4, H-11).



## Patentansprüche:

1. 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I,

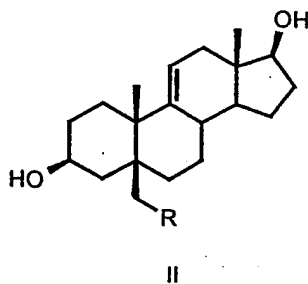


in der X = einen Halogen- oder Radiohalogenrest darstellt.

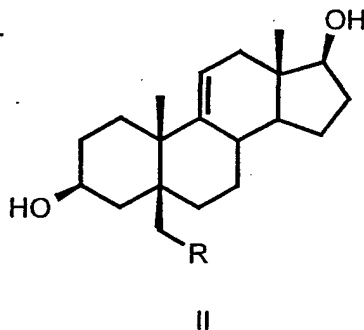
2. 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X = Br, I,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , oder  $^{77}\text{Br}$  bedeutet.
3. 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one nach einem der Ansprüche 1 oder 2 gekennzeichnet durch  
 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on,  
 17 $\beta$ -Hydroxy-19- $^{125}\text{I}$ -iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on oder  
 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on.
4. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-onen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ausgehend vom 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol
- a) die C-17 $\beta$ -Hydroxygruppe durch Silylierung schützt,
  - b) die 10 $\beta$ -Formylgruppe zur C-19-Hydroxy-Verbindung reduziert,
  - c) das so entstandene 17 $\beta$ -silylierte-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol mit elementarem Halogen oder Radiohalogen, ausgewählt aus Br oder I, zum 17 $\beta$ -silylierten-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-19-halogen-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol umsetzt,
  - d) Wasser abspaltet und

- e) das so entstandene Isomerengemisch aus 17 $\beta$ -silyliertem-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylendioxy)-19-halogen-androsta-5,9(11)-dien und 17 $\beta$ -silyliertem-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylendioxy)-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien mit einer starken Protonensäure zur Bildung der Zielverbindungen I versetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduzierung zur C-19-Hydroxy-Verbindung mit Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid erfolgt.
  6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Halogen oder Radiohalogen in geringem Überschuß zugesetzt wird.
  7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserabspaltung unter Standardbedingungen, vorzugsweise mit Thionylchlorid/Pyridin erfolgt.
  8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als starke Protonensäure Trifluoressigsäure, Schwefelsäure oder Methansulfonsäure eingesetzt wird.
  9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 als Diagnostika.
  10. Verwendung nach Anspruch 9 zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.
  11. Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 als Ausgangsprodukte zur Herstellung von 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II mit dem Rest R in der Bedeutung von:  $R = -(CH_2)_n-CH_2-R^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-SR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_n-CHO$ ,  $-(CH_2)_n-CN$  worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder

ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.

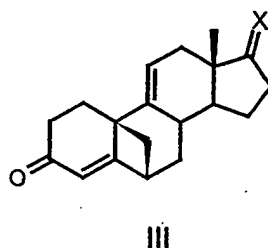


12. Verbindungen der allgemeinen Formel II mit dem Rest R in der Bedeutung von: R =  $-(CH_2)_n-CH_2-R^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-SR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_n-CHO$ ,  $-(CH_2)_n-CN$  worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.

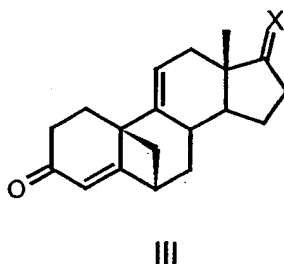


13. Verfahren zur Herstellung von 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12 durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zum 17 $\beta$ -Silylether Ia und weiterer Umsetzung mit Mercaptoessigsäuremethylester zur Bildung des 17 $\beta$ -silylierten-3-oxo-2'H,5'H-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylesters, der dann nach an sich bekannten Verfahren analog Schema 2 zu den Zielverbindungen der Formel II umgesetzt wird.

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12 zur Therapie Androgen-abhängiger Erkrankungen.
15. Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 als Ausgangsprodukte zur Herstellung von 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadienen der allgemeinen Formel III, worin X = O oder die Gruppierung 17 $\beta$ -OR, 17 $\alpha$ -H ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.



16. 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III



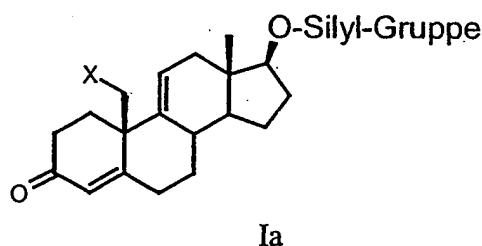
worin

X = O oder die Gruppierung 17 $\beta$ -OR, 17 $\alpha$ -H ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.

17. Verfahren zur Herstellung der 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I zum 17 $\beta$ -Silylether Ia umgesetzt und dieser mit einer nicht-nukleophilen Base in einem Lösungsmittel behandelt und anschließend der Silylether unter Erhalt eines Cyclosteroids der allgemeinen Formel III wieder abgespalten und

dieses gewünschtenfalls anschließend durch Standardverfahren wie Veresterung, Veretherung, Oxidation in weitere Verbindungen der allgemeinen Formel III umgewandelt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß mit Natriumhydrid, Triethylamin, Fluorid als nicht-nukleophiler Base behandelt wird.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Basenbehandlung in einem aprotischen Lösungsmittel erfolgt.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das aprotische Lösungsmittel THF oder DMF ist.
21. Verwendung der 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 16 als Aromatase- und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer.
22. 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia,



in der X = Halogen, ausgewählt aus Br oder I bedeutet,

23. 17 $\beta$ -Silylether nach Anspruch 22 gekennzeichnet durch die 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one, vorzugsweise  
 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on,  
 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-brom-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

24. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens ein Derivat der allgemeinen Formeln I, II oder III und in der Galenik übliche, physiologisch verträgliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02390

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 G01N33/60 C07J51/00 C07J53/00 C07J21/00 C07J71/00 C07J43/00 A61P5/36 A61P5/32		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RESEARCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07J A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 3 101 356 A (A. BOWERS) 20. August 1963 (1963-08-20)  Spalte 1, Zeile 51 - Zeile 57; Beispiel II ---	1-3,9, 11-14, 22-24
Y	D. R. HERBST ET AL: "TOTALLY SYNTHETIC STEROID HORMONES. XVIII. d1-17.BETA.-HYDROXY-18-METHYLANDROSTA-4,9(11)-DIEN-3-ONE AND d1-18-METHYL-5.ALPHA.-ANDROSTAN-3,17-DIONE " STEROIDS., Bd. 11, Nr. 6, Juni 1968 (1968-06), Seiten 935-943, XP002154398 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X Seite 938; Tabelle I ---	1-3,9, 11-14, 22-24
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</li> <li>* A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>* E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>* I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt worden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>* O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>* P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> <li>* T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>* X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>* Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>* &amp;* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> </ul>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  23. März 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  18.04.2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter  Watchorn, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 00/02390

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>SCHMIT J-P ET AL: "THE ANDROGEN RECEPTOR BINDING SITE A CONFORMATIONAL STUDY OF STEROIDS IN RELATION WITH THEIR AFFINITY 1. INTERACTION WITH THE D RING" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, Bd. 13, Nr. 12, 1980, Seiten 1387-1394, XP002154399 ISSN: 0022-4731 Seite 1338, Spalte 2, Absatz 2; Tabelle 1</p>	1-3,9, 11-14, 22-24
Y	<p>KIRCHHOFF J ET AL: "DIFFERENCES IN THE STEROID BINDING SITE SPECIFICITIES OF RAT PROSTATE ANDROGEN RECEPTOR AND EPIDIDYMAL ANDROGEN BINDING PROTEIN" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, Bd. 10, Nr. 5, 1979, Seiten 487-498, XP002154400 ISSN: 0022-4731 Seite 491, Spalte 1, Absatz 2 Seite 493; Beispiel 1.5; Tabelle 1</p>	1-3,9, 11-14, 22-24
A	<p>G. NEEF ET AL: "A radical approach to the synthesis of 9(10-&gt;19)abeo-steroids" TETRAHEDRON., Bd. 49, Nr. 4, 22. Januar 1993 (1993-01-22), Seiten 833-840, XP002154401 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt Seite 834</p>	4-9
Y	<p>YATES, JEAN ET AL: "Inhibitors of human adrenal C17-20 lyase and C19-5-ene, 3.beta.-hydroxysteroid dehydrogenase" J. STEROID BIOCHEM. (1975), 6(9), 1325-7 , XP002163772 das ganze Dokument</p>	11-14,24
Y	<p>GOLDMAN A S ET AL: "EFFECTS OF NEW MULTI-SITE HORMONE BLOCKERS ON THE FERTILITY OF MALE RATS" JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, GB, BRISTOL, Bd. 69, Nr. 1, 1. April 1976 (1976-04-01), Seiten 11-21, XP000645942 ISSN: 0022-0795 Seite 12, Absätze 2,3 Seite 17, letzter Absatz</p>	11-14,24
-/--		



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02390

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 4, 17. August 1964 (1964-08-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4665h, F. A. KINCL ET AL: "Pituitary gonadotropin inhibitory action of neutral steroids" XP002163776 Zusammenfassung & ACTA ENDOCRINOL., Bd. 46, Nr. 2, 1964, Seiten 300-306, ---	11-14,24
Y	DATABASE EPODOC 'Online! EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; XP002163778 Zusammenfassung & CN 1 174 843 A (SHANGHAI INST ORGANIC CHEM) 4. März 1998 (1998-03-04) -& CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 132, no. 15, 10. April 2000 (2000-04-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 194549, Seite 616; Spalte 1; XP002163777 Zusammenfassung -& "Chemical Abstracts Formula Index, C15H23N3OS - C28H37Br3O18, Volume 132" 2000, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS OHIO, US XP002163775 Seite 2965F, Spalte 1, Zeile 97,98 Seite 3363F, Spalte 3, Zeile 29,30 ---	15-21,24
Y	LESUISSE, DOMINIQUE ET AL: "Structure-Activity Relationships of a New Family of Steroidal Aromatase Inhibitors. 1. Synthesis and Evaluation of a Series of Analogues Related to 19-(Methylthio)methyl!androstenedione (RU54115)" J. MED. CHEM. (1996), 39(3), 757-72 , XP002163773 Seite 760, Spalte 2; Tabelle 2 Seite 762, Spalte 2; Tabelle 3 Seite 763, Spalte 1; Tabelle 4 ---	15-21,24
Y	US 5 318 961 A (WEINTRAUB PHILIP M ET AL) 7. Juni 1994 (1994-06-07) Spalte 1, letzter Absatz Spalte 3, Zeile 30 ---	15-21,24
Y	US 5 218 110 A (WEINTRAUB PHILIP M) 8. Juni 1993 (1993-06-08) Spalte 1, letzter Absatz Spalte 3, Zeile 30 ---	15-21,24
	---	

-/--

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02390

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 436 237 A (WEINTRAUB PHILIP M ET AL) 25. Juli 1995 (1995-07-25) Spalte 1, letzter Absatz Spalte 3, Zeile 32 -----	15-21,24
Y	GUARNA ANTONIO ET AL: "19-Nor-10-azasteroids: A novel class of inhibitors for human steroid 5-alpha-reductases 1 and 2." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 40, Nr. 7, 1997, Seiten 1112-1129, XP002163774 ISSN: 0022-2623 Seite 1113; Beispiele 4A,8A Seite 1118, Spalte 2; Tabelle 1 Seite 1120, Spalte 1; Tabelle 2 -----	15-21,24

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 00/02390

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 14 und 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-9,22,23 (insgesamt) 24 (teilweise)

19-Halogenierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Zwischenprodukten zu ihrer Herstellung (Verbindungen der Formel (I)(a) ), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Diagnostika des Androgenrezeptors und pharmazeutische Präparate davon.

2. Ansprüche: 11-14 (insgesamt) 24 (teilweise)

5-Substituierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (II), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Antiandrogen und pharmazeutische Präparate davon.

3. Ansprüche: 15-21 (insgesamt) 24 (teilweise)

6,10-Carbozyklisch-kondensierte Androstan-Verbindungen der allgemeinen Formel (III), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung davon als Hemmer der 5.-alpha-Reduktase und pharmazeutische Präparate davon.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 00/02390

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3101356 A	20-08-1963	KEINE	
CN 1174843 A	04-03-1998	KEINE	
US 5318961 A	07-06-1994	US 5143909 A	01-09-1992
		US 5120840 A	09-06-1992
		US 5218110 A	08-06-1993
		US 5436237 A	25-07-1995
		AT 138931 T	15-06-1996
		AU 637247 B	20-05-1993
		AU 8136291 A	06-02-1992
		CA 2048242 A	02-02-1992
		CN 1058596 A,B	12-02-1992
		DE 69119992 D	11-07-1996
		DE 69119992 T	06-02-1997
		DK 469548 T	24-06-1996
		EP 0469548 A	05-02-1992
		ES 2090184 T	16-10-1996
		FI 913657 A	02-02-1992
		GR 3020672 T	31-10-1996
		HU 210046 B	30-01-1995
		IE 912705 A	12-02-1992
		IL 98999 A	31-10-1995
		JP 3021819 B	15-03-2000
		JP 6172379 A	21-06-1994
		KR 186812 B	01-04-1999
		MX 9203683 A	01-08-1992
		NO 180339 B	23-12-1996
		NZ 239142 A	26-05-1994
		PT 98518 A,B	30-06-1992
		ZA 9105902 A	29-04-1992
		AT 138073 T	15-06-1996
		AT 141507 T	15-09-1996
		AU 651670 B	28-07-1994
		AU 1289792 A	24-09-1992
		AU 642757 B	28-10-1993
		AU 8135691 A	06-02-1992
		CA 2048243 A	02-02-1992
		DE 69119502 D	20-06-1996
		DE 69119502 T	26-09-1996
		DE 69212878 D	26-09-1996
		DE 69212878 T	23-01-1997
		DK 469547 T	10-06-1996
		DK 509259 T	09-09-1996
		EP 0469547 A	05-02-1992
		EP 0509259 A	21-10-1992
		ES 2089063 T	01-10-1996
		ES 2093731 T	01-01-1997
		FI 913658 A	02-02-1992
		GR 3020268 T	30-09-1996
		GR 3021298 T	31-01-1997
		HU 210042 B	30-01-1995
		IE 912706 A	12-02-1992
		IE 920864 A	23-09-1992
US 5218110 A	08-06-1993	US 5143909 A	01-09-1992
		US 5120840 A	09-06-1992
		US 5436237 A	25-07-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

intern. Aktenzeichen

PCT/DE 00/02390

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5218110 A		US 5318961 A	07-06-1994
		AT 138931 T	15-06-1996
		AU 637247 B	20-05-1993
		AU 8136291 A	06-02-1992
		CA 2048242 A	02-02-1992
		CN 1058596 A, B	12-02-1992
		DE 69119992 D	11-07-1996
		DE 69119992 T	06-02-1997
		DK 469548 T	24-06-1996
		EP 0469548 A	05-02-1992
		ES 2090184 T	16-10-1996
		FI 913657 A	02-02-1992
		GR 3020672 T	31-10-1996
		HU 210046 B	30-01-1995
		IE 912705 A	12-02-1992
		IL 98999 A	31-10-1995
		JP 3021819 B	15-03-2000
		JP 6172379 A	21-06-1994
		KR 186812 B	01-04-1999
		MX 9203683 A	01-08-1992
		NO 180339 B	23-12-1996
		NZ 239142 A	26-05-1994
		PT 98518 A, B	30-06-1992
		ZA 9105902 A	29-04-1992
		AT 138073 T	15-06-1996
		AT 141507 T	15-09-1996
		AU 651670 B	28-07-1994
		AU 1289792 A	24-09-1992
		AU 642757 B	28-10-1993
		AU 8135691 A	06-02-1992
		CA 2048243 A	02-02-1992
		DE 69119502 D	20-06-1996
		DE 69119502 T	26-09-1996
		DE 69212878 D	26-09-1996
		DE 69212878 T	23-01-1997
		DK 469547 T	10-06-1996
		DK 509259 T	09-09-1996
		EP 0469547 A	05-02-1992
		EP 0509259 A	21-10-1992
		ES 2089063 T	01-10-1996
		ES 2093731 T	01-01-1997
		FI 913658 A	02-02-1992
		GR 3020268 T	30-09-1996
		GR 3021298 T	31-01-1997
		HU 210042 B	30-01-1995
		IE 912706 A	12-02-1992
		IE 920864 A	23-09-1992
US 5436237 A	25-07-1995	US 5318961 A	07-06-1994
		US 5218110 A	08-06-1993
		US 5120840 A	09-06-1992
		US 5143909 A	01-09-1992
		AT 138931 T	15-06-1996
		AU 637247 B	20-05-1993
		AU 8136291 A	06-02-1992
		CA 2048242 A	02-02-1992
		CN 1058596 A, B	12-02-1992
		DE 69119992 D	11-07-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Klassifizierungssymbol

PCT/DE 00/02390

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5436237 A		DE 69119992 T	06-02-1997
		DK 469548 T	24-06-1996
		EP 0469548 A	05-02-1992
		ES 2090184 T	16-10-1996
		FI 913657 A	02-02-1992
		GR 3020672 T	31-10-1996
		HU 210046 B	30-01-1995
		IE 912705 A	12-02-1992
		IL 98999 A	31-10-1995
		JP 3021819 B	15-03-2000
		JP 6172379 A	21-06-1994
		KR 186812 B	01-04-1999
		NO 180339 B	23-12-1996
		NZ 239142 A	26-05-1994
		PT 98518 A, B	30-06-1992
		MX 9203683 A	01-08-1992
		ZA 9105902 A	29-04-1992
		AT 138073 T	15-06-1996
		AT 141507 T	15-09-1996
		AU 651670 B	28-07-1994
		AU 1289792 A	24-09-1992
		AU 642757 B	28-10-1993
		AU 8135691 A	06-02-1992
		CA 2048243 A	02-02-1992
		DE 69119502 D	20-06-1996
		DE 69119502 T	26-09-1996
		DE 69212878 D	26-09-1996
		DE 69212878 T	23-01-1997
		DK 469547 T	10-06-1996
		DK 509259 T	09-09-1996
		EP 0469547 A	05-02-1992
		EP 0509259 A	21-10-1992
		ES 2089063 T	01-10-1996
		ES 2093731 T	01-01-1997
		FI 913658 A	02-02-1992
		GR 3020268 T	30-09-1996
		GR 3021298 T	31-01-1997
		HU 210042 B	30-01-1995
		IE 912706 A	12-02-1992
		IE 920864 A	23-09-1992

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Appl. No.  
PCT/DE 00/02390

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J1/00 A61K31/565 G01N33/60 C07J51/00 C07J53/00  
C07J21/00 C07J71/00 C07J43/00 A61P5/36 A61P5/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 101 356 A (A. BOWERS) 20 August 1963 (1963-08-20)  column 1, line 51 - line 57; example II	1-3, 9, 11-14, 22-24
Y	D. R. HERBST ET AL: "TOTALLY SYNTHETIC STEROID HORMONES. XVIII. d1-17-BETA.-HYDROXY-18-METHYLANDROSTA-4,9(11)-DIEN-3-ONE AND d1-18-METHYL-5.ALPHA.-ANDROSTAN-3,17-DIONE " STERIODS., vol. 11, no. 6, June 1968 (1968-06), pages 935-943, XP002154398 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X page 938; table I	1-3, 9, 11-14, 22-24

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2001

Date of mailing of the international search report

18. 04. 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 00/02390

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHMIT J-P ET AL: "THE ANDROGEN RECEPTOR BINDING SITE A CONFORMATIONAL STUDY OF STEROIDS IN RELATION WITH THEIR AFFINITY 1. INTERACTION WITH THE D RING" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, vol. 13, no. 12, 1980, pages 1387-1394, XP002154399 ISSN: 0022-4731 page 1338, column 2, paragraph 2; table 1 ---	1-3,9, 11-14, 22-24
Y	KIRCHHOFF J ET AL: "DIFFERENCES IN THE STEROID BINDING SITE SPECIFICITIES OF RAT PROSTATE ANDROGEN RECEPTOR AND EPIDIDYMAL ANDROGEN BINDING PROTEIN" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, vol. 10, no. 5, 1979, pages 487-498, XP002154400 ISSN: 0022-4731 page 491, column 1, paragraph 2 page 493; example 1.5; table 1 ---	1-3,9, 11-14, 22-24
A	G. NEEF ET AL: "A radical approach to the synthesis of 9(10->19)abeo-steroids" TETRAHEDRON., vol. 49, no. 4, 22 January 1993 (1993-01-22), pages 833-840, XP002154401 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020 cited in the application page 834 ---	4-9
Y	YATES, JEAN ET AL: "Inhibitors of human adrenal C17-20 lyase and C19-5-ene, 3.beta.-hydroxysteroid dehydrogenase" J. STEROID BIOCHEM. (1975), 6(9), 1325-7 , XP002163772 the whole document ---	11-14,24
Y	GOLDMAN A S ET AL: "EFFECTS OF NEW MULTI-SITE HORMONE BLOCKERS ON THE FERTILITY OF MALE RATS" JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY,GB,BRISTOL, vol. 69, no. 1, 1 April 1976 (1976-04-01), pages 11-21, XP000645942 ISSN: 0022-0795 page 12, paragraphs 2,3 page 17, last paragraph ---	11-14,24
	--- -/--	

Inter.      nal Application No  
PCT/DE 00/02390

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten .nal Application No

PCT/DE 00/02390

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 436 237 A (WEINTRAUB PHILIP M ET AL) 25 July 1995 (1995-07-25) column 1, last paragraph column 3, line 32 ---	15-21,24
Y	GUARNA ANTONIO ET AL: "19-Nor-10-azasteroids: A novel class of inhibitors for human steroid 5-alpha-reductases 1 and 2." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 7, 1997, pages 1112-1129, XP002163774 ISSN: 0022-2623 page 1113; examples 4A,8A page 1118, column 2; table 1 page 1120, column 1; table 2 -----	15-21,24

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ DE00/02390

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
1. Although Claims Nos. 14 & 21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest,  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 00/02390

The International Searching Authority found that this international application contains multiple inventions, as follows :

1. Claims Nos 1-9, 22, 23 (as a whole), 24 (in part)

19-halogenated androstane compounds of general formula (I), intermediate products for the production thereof (compounds of formula (I) (a) ), method for the production thereof, use thereof as androgen receptor diagnostic reagents and pharmaceutical preparations thereof.

2. Claims Nos. 1&-14 (as a whole), 24 (in part)

5-substituted androstane compounds of general formula (II), method for the production thereof, use thereof as an anti-androgen and pharmaceutical preparations thereof.

3. Claims Nos. 15-21 (as a whole), 24 (in part)

6,10-carbocyclically condensed androstane compounds of general formula (III), method for the production thereof, use thereof as a 5-alpha-reductase inhibitor and pharmaceutical preparations thereof.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Application No

PCT/DE 00/02390

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3101356	A	20-08-1963	NONE	
CN 1174843	A	04-03-1998	NONE	
US 5318961	A	07-06-1994	US 5143909 A	01-09-1992
			US 5120840 A	09-06-1992
			US 5218110 A	08-06-1993
			US 5436237 A	25-07-1995
			AT 138931 T	15-06-1996
			AU 637247 B	20-05-1993
			AU 8136291 A	06-02-1992
			CA 2048242 A	02-02-1992
			CN 1058596 A,B	12-02-1992
			DE 69119992 D	11-07-1996
			DE 69119992 T	06-02-1997
			DK 469548 T	24-06-1996
			EP 0469548 A	05-02-1992
			ES 2090184 T	16-10-1996
			FI 913657 A	02-02-1992
			GR 3020672 T	31-10-1996
			HU 210046 B	30-01-1995
			IE 912705 A	12-02-1992
			IL 98999 A	31-10-1995
			JP 3021819 B	15-03-2000
			JP 6172379 A	21-06-1994
			KR 186812 B	01-04-1999
			MX 9203683 A	01-08-1992
			NO 180339 B	23-12-1996
			NZ 239142 A	26-05-1994
			PT 98518 A,B	30-06-1992
			ZA 9105902 A	29-04-1992
			AT 138073 T	15-06-1996
			AT 141507 T	15-09-1996
			AU 651670 B	28-07-1994
			AU 1289792 A	24-09-1992
			AU 642757 B	28-10-1993
			AU 8135691 A	06-02-1992
			CA 2048243 A	02-02-1992
			DE 69119502 D	20-06-1996
			DE 69119502 T	26-09-1996
			DE 69212878 D	26-09-1996
			DE 69212878 T	23-01-1997
			DK 469547 T	10-06-1996
			DK 509259 T	09-09-1996
			EP 0469547 A	05-02-1992
			EP 0509259 A	21-10-1992
			ES 2089063 T	01-10-1996
			ES 2093731 T	01-01-1997
			FI 913658 A	02-02-1992
			GR 3020268 T	30-09-1996
			GR 3021298 T	31-01-1997
			HU 210042 B	30-01-1995
			IE 912706 A	12-02-1992
			IE 920864 A	23-09-1992
US 5218110	A	08-06-1993	US 5143909 A	01-09-1992
			US 5120840 A	09-06-1992
			US 5436237 A	25-07-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/02390

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5218110 A		US 5318961 A	07-06-1994
		AT 138931 T	15-06-1996
		AU 637247 B	20-05-1993
		AU 8136291 A	06-02-1992
		CA 2048242 A	02-02-1992
		CN 1058596 A,B	12-02-1992
		DE 69119992 D	11-07-1996
		DE 69119992 T	06-02-1997
		DK 469548 T	24-06-1996
		EP 0469548 A	05-02-1992
		ES 2090184 T	16-10-1996
		FI 913657 A	02-02-1992
		GR 3020672 T	31-10-1996
		HU 210046 B	30-01-1995
		IE 912705 A	12-02-1992
		IL 98999 A	31-10-1995
		JP 3021819 B	15-03-2000
		JP 6172379 A	21-06-1994
		KR 186812 B	01-04-1999
		MX 9203683 A	01-08-1992
		NO 180339 B	23-12-1996
		NZ 239142 A	26-05-1994
		PT 98518 A,B	30-06-1992
		ZA 9105902 A	29-04-1992
		AT 138073 T	15-06-1996
		AT 141507 T	15-09-1996
		AU 651670 B	28-07-1994
		AU 1289792 A	24-09-1992
		AU 642757 B	28-10-1993
		AU 8135691 A	06-02-1992
		CA 2048243 A	02-02-1992
		DE 69119502 D	20-06-1996
		DE 69119502 T	26-09-1996
		DE 69212878 D	26-09-1996
		DE 69212878 T	23-01-1997
		DK 469547 T	10-06-1996
		DK 509259 T	09-09-1996
		EP 0469547 A	05-02-1992
		EP 0509259 A	21-10-1992
		ES 2089063 T	01-10-1996
		ES 2093731 T	01-01-1997
		FI 913658 A	02-02-1992
		GR 3020268 T	30-09-1996
		GR 3021298 T	31-01-1997
		HU 210042 B	30-01-1995
		IE 912706 A	12-02-1992
		IE 920864 A	23-09-1992
US 5436237 A	25-07-1995	US 5318961 A	07-06-1994
		US 5218110 A	08-06-1993
		US 5120840 A	09-06-1992
		US 5143909 A	01-09-1992
		AT 138931 T	15-06-1996
		AU 637247 B	20-05-1993
		AU 8136291 A	06-02-1992
		CA 2048242 A	02-02-1992
		CN 1058596 A,B	12-02-1992
		DE 69119992 D	11-07-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/DE 00/02390

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5436237 A		DE 69119992 T	06-02-1997
		DK 469548 T	24-06-1996
		EP 0469548 A	05-02-1992
		ES 2090184 T	16-10-1996
		FI 913657 A	02-02-1992
		GR 3020672 T	31-10-1996
		HU 210046 B	30-01-1995
		IE 912705 A	12-02-1992
		IL 98999 A	31-10-1995
		JP 3021819 B	15-03-2000
		JP 6172379 A	21-06-1994
		KR 186812 B	01-04-1999
		NO 180339 B	23-12-1996
		NZ 239142 A	26-05-1994
		PT 98518 A, B	30-06-1992
		MX 9203683 A	01-08-1992
		ZA 9105902 A	29-04-1992
		AT 138073 T	15-06-1996
		AT 141507 T	15-09-1996
		AU 651670 B	28-07-1994
		AU 1289792 A	24-09-1992
		AU 642757 B	28-10-1993
		AU 8135691 A	06-02-1992
		CA 2048243 A	02-02-1992
		DE 69119502 D	20-06-1996
		DE 69119502 T	26-09-1996
		DE 69212878 D	26-09-1996
		DE 69212878 T	23-01-1997
		DK 469547 T	10-06-1996
		DK 509259 T	09-09-1996
		EP 0469547 A	05-02-1992
		EP 0509259 A	21-10-1992
		ES 2089063 T	01-10-1996
		ES 2093731 T	01-01-1997
		FI 913658 A	02-02-1992
		GR 3020268 T	30-09-1996
		GR 3021298 T	31-01-1997
		HU 210042 B	30-01-1995
		IE 912706 A	12-02-1992
		IE 920864 A	23-09-1992



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Januar 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/05805 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07J

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02390

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Juli 2000 (17.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 34 088.9 15. Juli 1999 (15.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEEF, Günter  
[DE/DE]; Markgraf-Albrecht-Strasse 4, D-10711  
Berlin (DE). GOLDE, Roland [DE/DE]; Schönfliesser  
Strasse 24, D-16562 Bergfelde (DE). FRITZEMEIER,  
Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstrasse 5a, D-13505  
Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,  
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

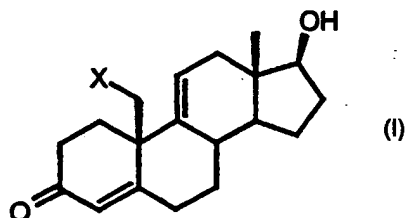
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL C-19-HALOGEN-SUBSTITUTED STEROIDS OF THE ANDROST-9(11)-ENE-SERIES, METHODS FOR  
THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE C-19-HALOGENSUBSTITUIERTE STEROIDE DER ANDROST-9(11)-EN-REIHE, VERFAHREN  
ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel C-19-halogen-substituted  
steroids of the androst-9(11)-ene series, i.e. 17 $\beta$ -hydroxy-19-halogen-an-  
drosta-4,9(11)-diene-3-one of general formula (I) and to methods for  
the production thereof. The invention also relates to the use of novel  
radiohalogen-marked compounds of formula (I) as radiopharmaceuticals.  
The invention further relates to non-marked compounds(I) of formula  
I as initial products for the production of novel biologically effective  
5 $\beta$ -substituted Androst-9(11)-enes of general formula (II) and novel 6 $\beta$ ,  
19-cycloandrostadienes of formula (III), in addition to methods and uses  
thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, nämlich 17 $\beta$ -  
Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel (I), und Verfahren zu ihrer Herstellung. Des weiteren ist  
die Verwendung der neuen radiohalogen-markierten Verbindungen der Formel (I), als Radiopharmaka Gegenstand der Erfindung  
sowie die Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsprodukte zur Herstellung von neuen biologisch  
wirksamen 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel (II) und der neuen 6 $\beta$ , 19-Cycloandrostadiene der Formel  
(III) sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung.

WO 01/05805 A2

## Neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

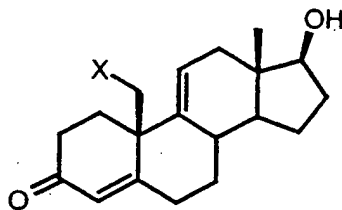
Die Erfindung betrifft neue C-19-halogensubstituierte Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe, nämlich 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I, und Verfahren zu ihrer Herstellung. Des weiteren ist die Verwendung der neuen radiohalogen-markierten Verbindungen der Formel I, als Radiopharmaka Gegenstand der Erfindung. Besonders bevorzugt können diese Verbindungen zu diagnostischen Untersuchungen der Prostata dienen.

Darüberhinaus betrifft die Erfindung die Verwendung der nichtmarkierten Verbindungen der Formel I als Ausgangsprodukte zur Herstellung von neuen biologisch wirksamen 5 $\beta$ -substituierten Androst-9(11)-enen der allgemeinen Formel II und der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrosta-4,9(11)-diene der Formel III sowie Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung.

Der prinzipielle Ansatz, durch radioaktive Markierung von Testosteron (17 $\beta$ -Hydroxyandrost-4-en-3-on) diagnostisch und therapeutisch nutzbare Agentien zu entwickeln, ist literaturbekannt (S.J. Brandes and J.E. Katzenellenbogen, *Nucl.Med.Biol.* 15, 53-67, 1988). Die bisher verwendeten Testosteronderivate haben jedoch vornehmlich wegen unzureichender Gewebsspezifität und metabolischer Instabilität keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, neue und für radiodiagnostische Verfahren besser geeignete Verbindungen zu finden.

Es wurden neue 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one der allgemeinen Formel I gefunden, die sich durch eine überraschend hohe Affinität zum Androgenrezeptor auszeichnen  
Formel I



I

in der

X = einen Halogen- oder Radiohalogenrest darstellt, vorzugsweise Br, I,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$ , oder  $^{77}\text{Br}$ .

Ein bevorzugtes Radiopharmakon stellt die Verbindung 17 $\beta$ -Hydroxy-19- $^{125}\text{I}$ -androsta-4,9(11)-dien-3-on dar. Auch die Verbindungen 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on und 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on zeigen eine hohe Affinität zum Androgenrezeptor.

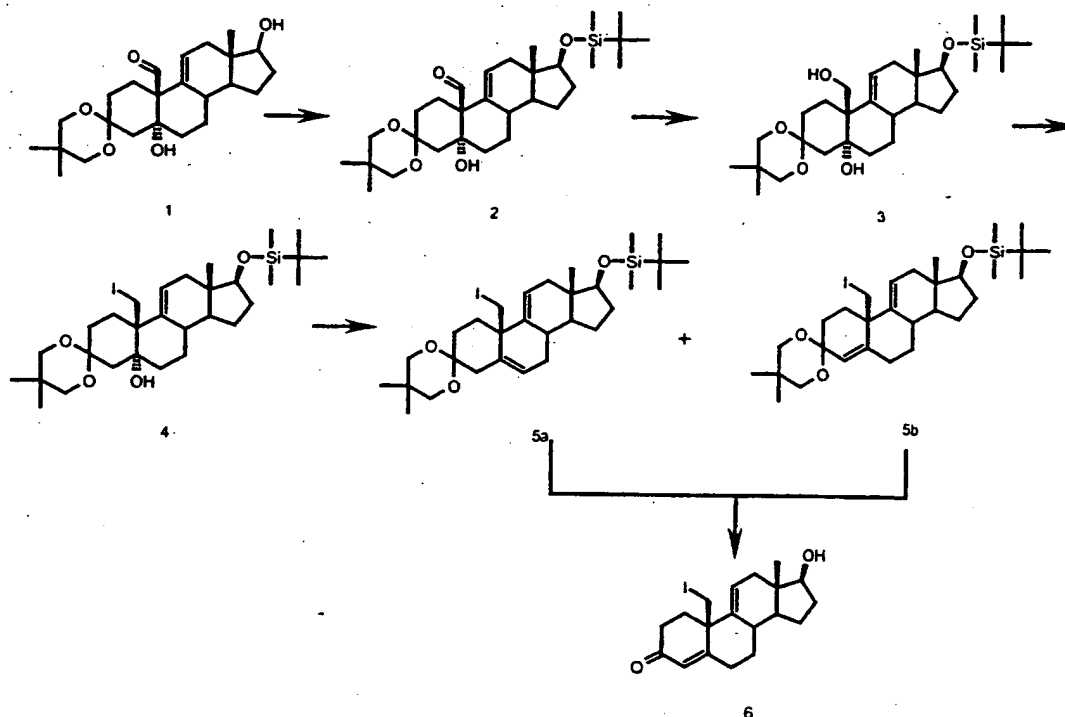
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere in Form der radiohalogen-markierten Derivate zur diagnostischen Verwendung geeignet, vorzugsweise zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von bekannten Derivaten des Testosterons (J.N. Wright et al., *J.Chem.Soc. Perkin I* **1989**, 1647-1655) durch eine 9(11)-Doppelbindung. Dieses Strukturelement eröffnet die Möglichkeit, eine funktionelle Gruppe an C-19 durch ein Verfahren einzuführen, das sich von den Standardmethoden zur Funktionalisierung einer C-19-Methylgruppe (J. Kalvoda et al., *Helv.Chim.Acta* **46**, 1361, **1963** und M. Akhtar and D.H.R. Barton, *J.Am.Chem.Soc.* **88**, 1528, **1964**) vorteilhaft unterscheidet.

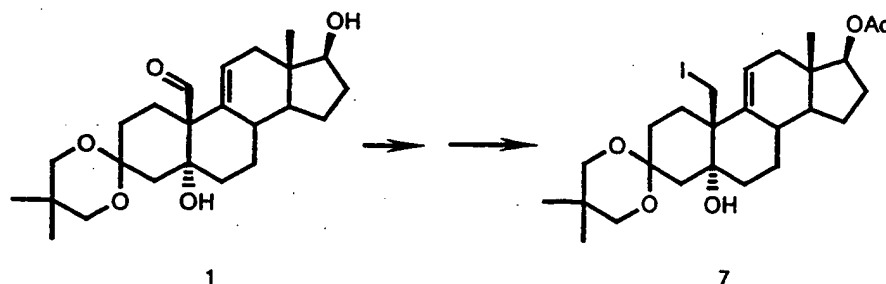
Die Herstellung der erfindungsgemäßen 17 $\beta$ -Hydroxy-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-onen der allgemeinen Formel I erfolgt gemäß Anspruch 4, die abhängigen Ansprüche 5 bis 8 sind Vorzugsvarianten.

Nachfolgendes Schema 1 zeigt den erfindungsgemäßen Syntheseweg am Beispiel von 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on auf.

Schema 1



Ausgangsmaterial ist der literaturbekannte Aldehyd 1 (3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol - G. Neef et al., *Tetrahedron* 49, 833-840, 1993), der zur Herstellung des C-19-Iodids 7 verwendet wurde.



Überraschenderweise ist die bekannte Verbindung 7 zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Endproduktes der Formel I aber nicht geeignet. Unter den Bedingungen der üblichen Deketalisierung/Dehydratisierung sowie der

anschließenden Esterverseifung an C-17 bleibt die C-19-Iodsubstitution nicht erhalten.

Nur das im Schema 1 skizzierte Verfahren gewährleistet die Herstellung der Endprodukte in hoher Ausbeute und Reinheit und gestattet die Synthese der Zielverbindungen der allgemeinen Formel I.

In einem ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst die C-17 $\beta$ -Hydroxygruppe durch Silylierung unter Bildung des Zwischenprodukts 2 geschützt. Mit hydridübertragenden Reagenzien wie z. B. mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, wird die Verbindung 2 in an sich üblicher Weise zum Alkohol 3 reduziert. Unter den von Neef et al. (*Tetrahedron* 49, 833, 1993), beschriebenen Bedingungen wird der Alkohol 3 dann weiter zum Iodid 4 umgesetzt, wobei nur ein geringer Überschuß an elementarem Iod zur Reaktion verwendet werden muß. Insbesondere bei der Durchführung des Verfahrens unter Übertragung der Reaktionssequenz zu radioaktiv markierten Endverbindungen ist dies als besonderer Vorteil anzusehen.

Obwohl prinzipiell vorstellbar, kann das Iodid 4 nicht durch Behandlung mit Säure in einem einstufigen Prozeß direkt in das Endprodukt 6 der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Für den Erfolg des Verfahrens ist das schrittweise Vorgehen des erfindungsgemäßen Verfahrens essentiell.

So wird zunächst unter Standardbedingungen (z.B. mit Thionylchlorid/Pyridin) eine Wasserabspaltung vorgenommen, die zur Bildung eines Gemisches der Doppelbindungsisomeren 5a und 5b führt. In einem separaten Folgeschritt wird das Gemisch 5a,b ohne vorherige Trennung dann sauber in die Zielverbindung 6 (Formel I mit X = I) überführt. Dieser abschließende Syntheseschritt, der die Spaltung der 3-Ketalgruppierung und die Silyl etherspaltung an C-17 $\beta$  beinhaltet, wird vorzugsweise mit einer starken Protonensäure wie Trifluoressigsäure oder Schwefelsäure durchgeführt.

Die am Beispiel von Iod für den Rest X der allgemeinen Formel I dargestellte Synthese wird ebenfalls für die Herstellung des Bromids bzw. der radioaktiv markierten Halogenide in analoger Weise durchgeführt.

Durch die Verwendung nahezu stöchiometrischer Mengen der Halogene, insbesondere bei Verwendung von Radiohalogenen, wird das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur kostengünstig und umweltschonend, sondern es gestattet auch die Herstellung von Endverbindungen mit hoher spezifischer Aktivität.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I binden trotz eines voluminösen Halogensubstituenten an der C-19-Position mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor.

Aufgrund ihrer biochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in diagnostischen Verfahren hervorragend geeignet.

So zeigt z.B. das Iodid 6 (Formel I, X=I) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 57 nmol/l zwar eine leichte Abschwächung der Bindungsaffinität im Vergleich zum Referenzstandard ( $^3H$ -Methyltrienolon R 1881), bleibt aber in einer Größenordnung, die ein hohes Maß an spezifischer Bindung an den humanen Androgenrezeptor im Prostatagewebe zeigt.

Die bildliche Darstellung der Prostata verlangt jedoch nicht nur ein hohes Maß an spezifischer Bindung, sondern erfordert auch fehlende oder deutlich verminderte Bindung an Transportproteine im Serum (S.J. Brandes and J.E. Katzenellenbogen, *Nucl.Med.Biol.* 15, 53-67, 1988). Maßgebliches Serumprotein für den Transport von Androgenen ist SHBG (Steroid Hormone Binding Globulin). Die SHBG-Affinität des Iodids 6 gegenüber dem Standard DHT ( $5\alpha$ -Dihydrotestosteron) ist um den Faktor 197 vermindert. Damit ist eine weitere Voraussetzung für die kontrastreiche Abbildung androgenrezeptor-haltiger Gewebe erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als Diagnostika gemäß der Ansprüche 9 und 10. Ein

bevorzugter Einsatz erfolgt zur bildlichen Darstellung der Prostata und zur Früherkennung pathophysiologischer Veränderungen derselben.

Neben der Verwendung für diagnostische Zwecke sind die erfindungsgemäßen nichtmarkierten Verbindungen der Formel I auch wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung neuer, ungewöhnlich substituierter Steroide gemäß Anspruch 11.

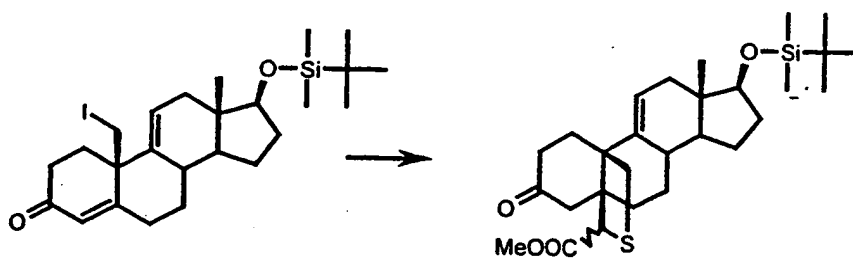
So führt die Silylierung der 17 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe der erfindungsgemäßen C-19-halogensubstituierten Steroide der Androst-9(11)-en-Reihe zu einem 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia



Ia

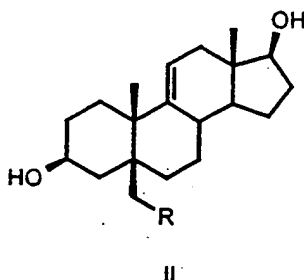
in der X = Halogen, ausgewählt aus Br, I bedeutet und der ein wichtiges Zwischenprodukt für die weitere Synthese in einem sogenannten Tandemprozess zu den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II darstellt. Darüberhinaus finden die Zwischenprodukte der Formel Ia Verwendung zur Herstellung der neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrosta-4,9(11)-diene der allgemeinen Formel III.

So führt, am Beispiel des 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-ons 8 dargestellt, die Umsetzung mit Mercaptoessigsäuremethylester in Gegenwart einer geeigneten Base zur Bildung eines thia-verbrückten Derivats 9. Ausgangsprodukte können ebenso die anderen nichtmarkierten 17 $\beta$ -silylierten C-19-Halogenderivate sein.



Auf diese Weise wird die funktionelle Gruppe an C-19 genutzt, um eine C-C-Verknüpfung mit der tertiären Position C-5 zu erreichen. Bekanntermaßen ist die stereoselektive Einführung funktioneller Gruppen in die tertiären Positionen des Steroidgerüsts ein Problem der präparativen Chemie, für das generelle Lösungen nicht zur Verfügung stehen. So ist zwar die Einführung einer 5 $\beta$ -Methylgruppe durch Umsetzung von Testosteron mit metallorganischen Reagenzien bekannt (z.B. C. Petrier et al., *Tetrahedron Lett.* 25, 3463, 1984), eignet sich jedoch nicht zur Einführung höherer Alkylsubstituenten oder funktionell substituierter Alkylgruppen.

Das thia-verbrückte Derivat 9 wird dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt



mit einem Rest R in der Bedeutung von:

$R = -(CH_2)_n-CH_2-R^1, -(CH_2)_n-CH_2-OR^1, -(CH_2)_n-CH_2-OCOR^1, -(CH_2)_n-CH_2-SR^1,$   
 $-(CH_2)_n-CH_2-NR^1R^2, -(CH_2)_n-CHO, -(CH_2)_n-CN$

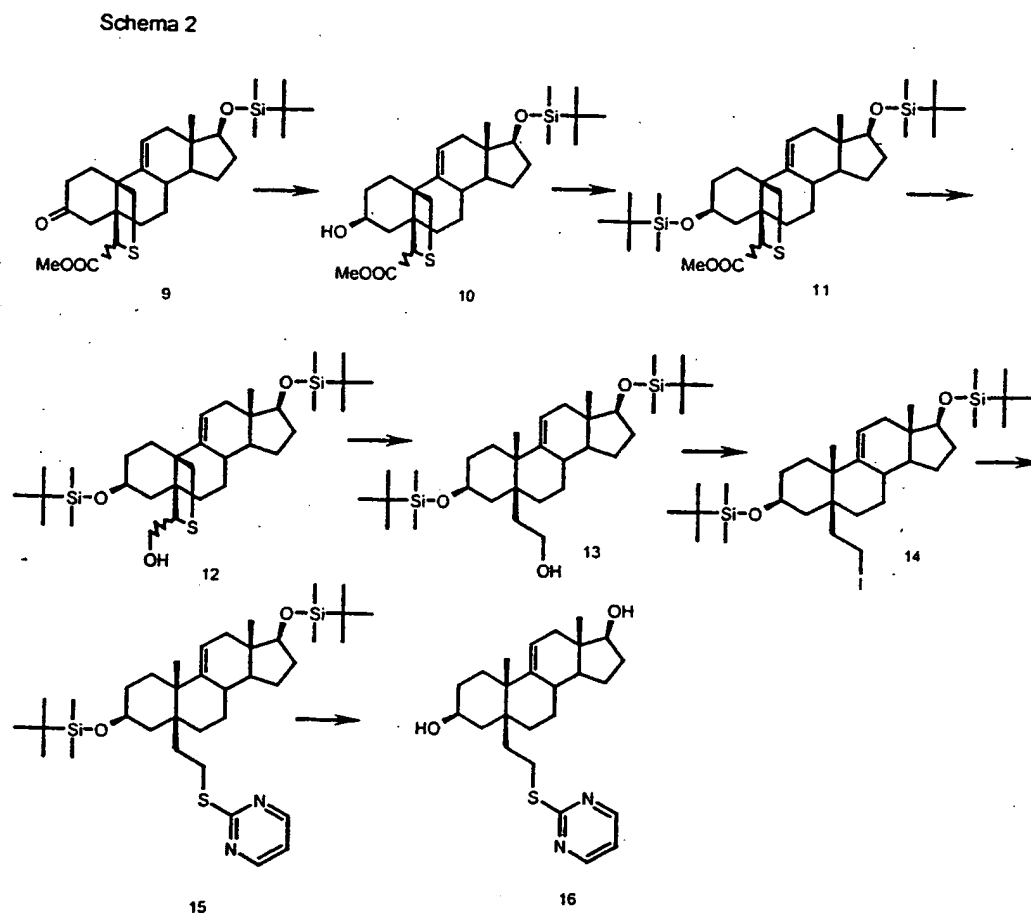
worin n die Werte von 0-5 annehmen kann und die Reste  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 C-Atomen stehen, wobei dieser Rest gegebenenfalls zusätzliche funktionelle Gruppen und carbocyclische oder heterocyclische Ringelemente enthalten kann.

Nach den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen aus der Normalreihe (9(11)-gesättigt) ist das Resultat der Umsetzung des silylierten Halogenids Ia, z.B. des Iodids 8 mit Mercaptoessigsäuremethylester nicht vorhersehbar gewesen. Wie von Halpern et al. (*Steroids* 4, 1-30, 1964), Santaniello and Caspi (*J. Steroid Biochem.* 7, 223-227, 1976) und Wright et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1989, 1647-1655) beschrieben, ist die nukleophile Substitution an C-19 in Gegenwart des 3-Oxo-4-en-Strukturelements äußerst erschwert und führt vorwiegend zu Gerüstumlagerungen.



Umso überraschender ist der glatte Verlauf der Reaktion einer Verbindung der Formel Ia  $\rightarrow$  thia-verbrücktes Derivat 9, der mechanistisch als nukleophiler Halogen-Schwefelaustausch mit nachfolgender Michael-Addition zu deuten ist (Tandemprozeß).

Schema 2 verdeutlicht einen beispielhaften Syntheseweg:



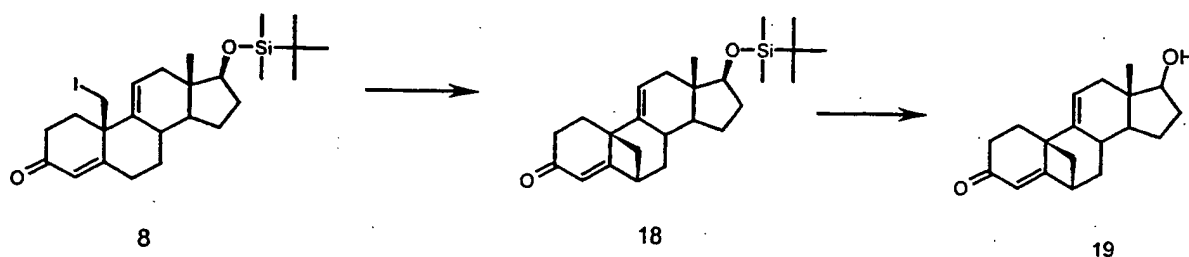
Das durch Schema 2 beschriebene Verfahren bietet eine Reihe von Möglichkeiten, Derivate der allgemeinen Formel II herzustellen. Es ist offensichtlich, daß z. B. die Zwischenprodukte 13 und 14 eine Fülle von Verbindungen zur Herstellung solch neuer Steroide ergeben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind eine neue Klasse antiandrogen wirksamer Steroide und eignen sich damit zur Behandlung androgen-abhängiger Erkrankungen (Prostatakarzinom, Prostatahyperplasie).

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch die Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 12, Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Anspruch 13 und ihre Verwendung gemäß Anspruch 14.

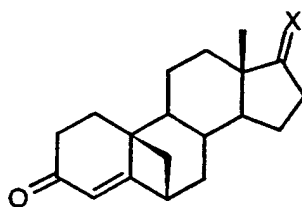
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel III werden gemäß Anspruch 17 aus dem 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia hergestellt.

So führt die Behandlung des silylierten Iodids 8 der allgemeinen Formel Ia mit einer nicht-nukleophilen Base (z.B. Natriumhydrid, Triethylamin, Fluorid) in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. THF, DMF) zur Bildung des Cyclosteroids 18.



Nach konventioneller Silyletherspaltung (Tetrabutylammoniumfluorid) entsteht das neue Testosteronderivat 19, das 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on. Durch Standardverfahren (Veresterung, Veretherung, Oxidation) wird 19 in einfacher Weise in weitere Verbindungen der allgemeinen Formel III umgewandelt, die sich durch Aromatase- und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmwirkung auszeichnen.

Gegenstand der Erfindung sind demzufolge auch die neuen 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der Formel III des Anspruchs 16, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung gemäß Anspruch 21.



III

X = O oder die Gruppierung  $17\beta\text{-OR}$ ,  $17\alpha\text{-H}$  ist, mit R in der Bedeutung von H, C1-C10-Alkyl, C1-C10-Acyl, wobei sich der Acylrest von einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure ableitet.

Außerdem sind Gegenstand der Erfindung die  $17\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia, die als Zwischenprodukte aus den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen und gemeinsame Ausgangsprodukte für die neuen  $5\beta$ -substituierten Steroide der allgemeinen Formel II und die  $6\beta$ ,  $19$ -Cycloandrostadiene der Formel III sind.

Von der Erfindung umfaßt werden auch pharmazeutische Mittel gemäß Anspruch 24, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II und/oder III enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

**Beispiel 1: 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on**

- a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylendioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol (2)

Eine Lösung von 5,0 g (12,4 mmol) 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylendioxy)-10 $\beta$ -formyl-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol wird nach Zusatz von 3,43 g (50,4 mmol) Imidazol und 4,46 ml (14,7 mmol) einer 3,3M Lösung von tert.-Butyldimethylchlorsilan in Hexan 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 1:9 erhält man 5,60 g (87,0% d. Th.) des Silylethers vom Schmp. 168-170° C (Hexan),  $[\alpha]_D -179,3^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,61 ppm (s,3H,H-18); 0,87 (s,9H,Si-tBu); 0,93 u. 0,94 (2s,je 3H,ketal-Me); 3,63 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,45 (s,1H,OH); 5,62 (m,1H,H-11); 9,07 (s,1H,CHO).

- b. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylendioxy)-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ ,19-diol (3)

Eine Lösung von 2,58 g (4,97 mmol) des unter a. erhaltenen Produkts in 26 ml THF und 26 ml Methanol wird bei 0° C mit 211 mg (5,57 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 1,5 h bei 0° C gerührt. Nach erneuter Zugabe von 105 mg (2,78 mmol) NaBH<sub>4</sub> wird weitere 75 min bei 0° gerührt, die Reaktionsmischung anschließend in Eiswasser eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das kristalline Rohprodukt (2,46 g, 95% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,67 ppm (s,3H,H-18); 0,87 (s,9H,Si-tBu); 0,93 u. 0,99 (2s,je 3H,Ketal-Me); 3,41 – 3,73 (m,7H,CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O, H-17); 4,51 (s,1H, 5 $\alpha$ -OH); 5,45 (d,J = 7,5 Hz,1H,H-11).

- c. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylendioxy)-19-iod-androst-9(11)-en-5 $\alpha$ -ol (4)

Zu einer Lösung von 16,07 g (30,9 mmol) des nach Beispiel 1b hergestellten Alkohols in 225 ml THF gibt man bei Raumtemperatur 20,72 g (79,0 mmol) Triphenylphosphin und 5,38 g (79,0 mmol) Imidazol. Unter Eiswasserkühlung fügt

man dann portionsweise über ca. 5 min 10,03 g (39,5 mmol) Iod zur Reaktionsmischung und rührt anschließend 1,5 h bei Umgebungstemperatur (23° C). Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung in ca. 2 l einer 5-proz. wäßrigen Natriumthiosulfatlösung, die auf +5° C gekühlt wurde und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 9:1 erhält man 17,0 g (87,2% d. Th.) des Iodids als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0,80 ppm (s, 3H, H-18); 0,88 (s, 9H, Si-tBu); 0,92 u. 2,00 (2s, je 3H, Ketal-Me); 3,41 – 3,74 (m, 7H, CH<sub>2</sub>l, CH<sub>2</sub>O, H-17); 4,50 (s, 1H, 5α-OH); 5,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11).

- d. 17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androsta-5,9(11)-dien (5a) und 17β-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien (5b)

Das unter Beispiel 1c erhaltene Produkt (16,95 g, 26,9 mmol) wird in 85 ml Pyridin gelöst. Unter Eiswasserkühlung tropft man über ca. 15 min 3,91 ml (53,8 mmol) Thionylchlorid hinzu und rührt 45 min unter Eiswasserkühlung nach. Die so entstandene gelbe Suspension wird in ca. 1 l eines Gemisches aus gesättigter Kochsalzlösung (500 ml) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das nach Trocknung der EE-Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dem Einengen erhaltene Rohprodukt wird zur Entfernung von Pyridinresten mehrfach in Toluol aufgenommen und im Vakuum eingengt. Auf diese Weise erhält man 14,85 g eines Rohgemisches der isomeren Dehydratisierungsprodukte, das ohne weitere Reinigung zur Folgereaktion verwendet wird.

- e. 17β-Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (6)

Eine Lösung von 14,85 g (24,3 mmol) des unter 1d erhaltenen Isomerengemisches in 325 ml Dichlormethan und 32 ml Wasser wird nach Zugabe von 64,6 ml (870 mmol) Trifluoressigsäure 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Kochsalzlösung und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 1:1 chromatographiert und liefert nach Umkristallisation des Hauptprodukts aus Diisopropylether/Ethylacetat 6,62 g (66,1%

d. Th.) der Titelverbindung vom Smp.  $146^{\circ}\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}} -2,0^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,510$ ).  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,87$  ppm (s, 3H, H-18); 3,56 (AB-q,  $J = 12$  u. 4 Hz, 2H, H-19); 3,78 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 5,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11); 5,85 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-4).

### Beispiel 2: 19-Brom-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,9(11)-dien-3-on

In Analogie zur Verfahrensweise gemäß Beispiel 1 erhält man bei Verwendung von elementarem Brom anstelle von Iod auf der Stufe 1c nach Wasserabspaltung (analog Beispiel 1d) und Säurebehandlung (Beispiel 1e) die Titelverbindung vom Schmp.  $149^{\circ}\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}} +20,4^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,509$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,80$  ppm (s, 3H, H-18); 3,64 (s, 2H, H-19); 3,77 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, H-17); 5,64 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11); 5,89 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, H-4).

### Beispiel 3 : 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester

#### a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (8)

Eine Reaktionslösung, bestehend aus 7,36 g (17,9 mmol) 17 $\beta$ -Hydroxy-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on, 7,48 g (110 mmol) Imidazol und 9,72 ml (32,1 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan (3,3M in Hexan) in 40 ml DMF wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich (Beispiel 1a) aufgearbeitet. Man erhält 8,95 g (95% d. Th.) des Silyl ethers.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,82$  ppm (s, 3H, H-18); 0,90 (s, 9H, Si-tBu); 3,57 (t,  $J = 11$  Hz, 2H, H-19); 3,68 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H-17); 5,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-11); 5,85 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-4).

#### b. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-2'*H*,5'*H*-thieno[3',4':5,10]-5 $\beta$ -estr-9(11)-en-2' $\xi$ -carbonsäuremethylester

Zu einer Suspension von 1,38 g (46,1 mmol) Natriumhydrid (80% in Öl) in 92,5 ml Dimethylformamid tropft man unter Eiswasserkühlung innerhalb von 3 min 2,92 ml (32,2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und rührt weitere 15 min. Danach gibt

Aufarbeitung 1,85 g (82,3% d. Th.) des Iodids.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 0,64 ppm (s, 3H, H-18); 0,88 u. 0,93 (2s, je 9H, Si-tBu); 0,99 (s, 3H, H-19); 3,20 u. 3,42 (2m, je 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,63 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H, H-17); 4,05 (s(br), 1H, H-3); 5,42 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-11).

f. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-[2-(2-pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (15)

Eine Suspension von 111 mg (2,54 mmol) NaH (55% in Öl) in 5 ml DMF wird nach Zugabe von 199 mg (1,77 mmol) Pyrimidin-2-thiol 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 655 mg (0,97 mmol) des voranstehend erhaltenen Iodids in 6 ml THF und 6 ml Diethylether versetzt. Man rührt 21 h bei Umgebungstemperatur, gießt in eiskalte, gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 9:1 erhält man 600 mg (93,8% d. Th.) des kristallinen Substitutionsprodukts.

g. 5-[2-(2-Pyrimidylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (16)

Eine Lösung von 590 mg (0,89 mmol) des unter Beispiel 4f erhaltenen Produkts in 26,1 ml THF wird nach Zugabe von 2,76 g (8,74 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) 8 h bei 60° C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 4:1 und Umkristallisation des Hauptprodukts aus Ethanol/Diisopropylether erhält man 250 mg (67,5% d. Th.) der Titelverbindung vom Smp. 209° C,  $[\alpha]_D -27,4^\circ$  (MeOH,  $C$  = 0,507).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 0,59 ppm (s, 3H, H-18); 0,93 (s, 3H, H-19); 3,56 (m, 1H, H-17); 3,93 (s(br), 1H, OH); 4,30 (s(br), 1H, H-3); 4,40 (m, 1H, OH); 5,46 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-11); 7,17 (t,  $J$  = 5 Hz, 1H, H-5'); 8,60 (d,  $J$  = 5 Hz, 2H, H-4' u. H-6').

Bei Verwendung der entsprechenden Thiole werden nach dem Verfahren des Beispiels 4 weitere Endprodukte erhalten:

1. **5-[2-(Heptylsulfanyl)-ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 126° C (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +15,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,453).
2. **5-[2-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-sulfanyl]ethyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 212° (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +85,5^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,503). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 3,55 (s,3H,Nme); 3,74 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 5,48 (m,1H,H-11); 6,87 (d,J = 0,5 Hz,1H,imidazol-H); 7,00 (d,J = 0,5 Hz,1H,imidazol-H).
3. **5-[2-(Benzothiazol-2-yl)-sulfanyl]-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**,  $[\alpha]_D +99,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 4,18 (s,1H,H-3); 5,50 (m,1H,H-11); 7,27 (dd,J = 7,5 u. 8 Hz,1H,arom.-H); 7,41 (dd,J = 7,5 u. 8 Hz,1H,arom.-H); 7,73 (d,J 0 7,5 Hz,1H,arom.-H); 7,88 (d,J = 7,5 Hz,1H,arom.-H).
4. **5-[2-(Thien-2-yl)-sulfanyl]ethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**, Schmp. 156° C  $[\alpha]_D +3,0^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,47). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,65 ppm (s,3H,H-18); 0,99 (s,3H,H-19); 2,75 (m,1H,CH<sub>2</sub>S); 3,08 (m,1H,CH<sub>2</sub>S); 3,72 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,06 (s(br),1H,H-3); 5,45 (m,1H,H-11); 6,95 (dd,J = 4 u. 7 Hz,1H,thienyl-H); 7,12 (dd,J = 1 u. 4 Hz,1H,thienyl-H); 7,32 (dd,J 0 1 u. 7 Hz,1H,thienyl-H).

#### Beispiel 5: 5-Ethyl-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol

Eine Lösung von 2,25 g (3,34 mmol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (Beispiel 4e) wird nach Zugabe von 50 mg Azobisisobutyronitril auf 80° C erwärmt und tropfenweise mit 2 ml Tributylzinnhydrid versetzt. Man rührt weitere 60 min bei 80° C und gießt nach dem Abkühlen in 150 ml einer 5-proz. wäßrigen Natriumfluorid-Lösung. Das nach Extraktion mit Ethylacetat erhaltene Rohprodukt wird unter den Bedingungen des Beispiels 1g mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF behandelt. Nach Chromatographie erhält man 720 mg (67,8%) der Titelverbindung vom Schmp. 165° C (Hexan/Ethylacetat),  $[\alpha]_D +18,8^0$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,493).

#### Beispiel 6: 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril



a. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

Eine Suspension von 2,23 g (3,31 mmol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-iodethyl)-5 $\beta$ -androst-9(11)-en (Beispiel 4e) und 948 mg (15,11 mmol) KCN in 48 ml DMF wird 36 Std. bei 60 $^{\circ}$  C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in eiskalte 1N NaOH-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 1,56 g (75,5% d.Th.) des Nitrils vom Schmp. 194-195 $^{\circ}$  C (Hexan),  $[\alpha]_D +15,0^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,5).

a. 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androst-9(11)-en-5-propanitril

Eine Lösung von 300 mg (0,52 mmol) des voranstehenden Nitrils in 30 ml THF wird nach Zugabe von 2,67 g (10,3 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid 2 Std. bei 60 $^{\circ}$  C gerührt und unter den Bedingungen des Beispiels 1g aufgearbeitet. Man erhält nach Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat 140 mg (77,8%) vom Schmp. 203 $^{\circ}$  C,  $[\alpha]_D +20,9^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,496).  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0,69 ppm (s,3H,H-18); 1,01 (s,3H,H-19); 2,52-2,75 (m,2H,CH<sub>2</sub>CN); 3,73 (t,J = 8 Hz,1H,H-17); 4,10 (s(br),1H,H-3); 5,48 (m,1H,H-11).

**Beispiel 7: 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on**

a. 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on (18)

Eine Suspension von 650 mg (14,9 mmol) NaH (55% in Öl) in 30 ml DMF wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 3,00 g (5,70 mmol) 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on (8) in 35 ml DMF und 6,5 ml Diethylether versetzt. Man rührt 2,5 h bei 25 $^{\circ}$  C, gießt danach in eiskalte, gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 1,98 g (79,2% d. Th.) kristallines 17 $\beta$ -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on.

b. 17 $\beta$ -Hydroxy-6 $\beta$ ,19-cycloandrosta-4,9(11)-dien-3-on (19)

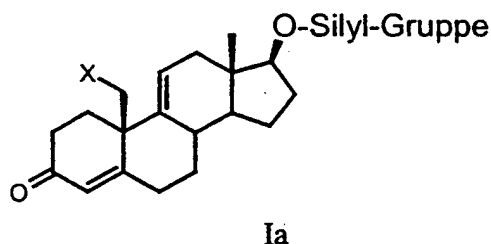
Eine Lösung von 680 mg (1,33 mmol) des voranstehend erhaltenen Produkts und 4,09 g (13,0 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) wird 2 h bei  $60^\circ \text{C}$  gerührt. Nach Aufarbeitung analog Beispiel 3g und Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel mit Ethylacetat erhält man 370 mg (97,8% d. Th.) der Titelverbindung. Umkristallisation einer Probe aus Hexan/Ethylacetat liefert farblose Kristalle vom Smp.  $176-179^\circ \text{C}$ ,  $[\alpha]_D -232,9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,502$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,80$  ppm (s, 3H, H-18); 3,78 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H, H-17); 5,60 (m, 2H, H-4 u. H-11).

**Beispiel 8: 6 $\beta$ ,19-Cycloandroster-4,9(11)-dien-3,17-dion**

Eine Lösung von 450 mg (1,58 mmol) des unter Beispiel 7b erhaltenen Alkohols wird unter Eiswasserkühlung tropfenweise mit 0,98 ml Jones-Reagenz versetzt und 60 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend gießt man in 5-proz. wäßrige Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat erhält man 138 mg (30,9%) des Ketons vom Schmp.  $139^\circ \text{C}$ ,  $[\alpha]_D -109,2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,511$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0,95$  ppm (s, 3H, H-18); 3,33 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H, H-6); 5,64 (m, 2H, H-4, H-11).

dieses gewünschtenfalls anschließend durch Standardverfahren wie Veresterung, Veretherung, Oxidation in weitere Verbindungen der allgemeinen Formel III umgewandelt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß mit Natriumhydrid, Triethylamin, Fluorid als nicht-nukleophiler Base behandelt wird.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Basenbehandlung in einem aprotischen Lösungsmittel erfolgt.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das aprotische Lösungsmittel THF oder DMF ist.
21. Verwendung der 6 $\beta$ ,19-Cycloandrostadiene der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 16 als Aromatase- und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer.
22. 17 $\beta$ -Silylether der allgemeinen Formel Ia,



in der X = Halogen, ausgewählt aus Br oder I bedeutet,

23. 17 $\beta$ -Silylether nach Anspruch 22 gekennzeichnet durch  
die 17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-halogen-androsta-4,9(11)-dien-3-one,  
vorzugsweise  
17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-iod-androsta-4,9(11)-dien-3-on,  
17 $\beta$ -(tert.-Butyltrimethylsilyloxy)-19-brom-androsta-4,9(11)-dien-3-on.